This Page Is Inserted by IFW Operations and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents will not correct images, please do not report the images to the Image Problem Mailbox.

Patent Assignee: BASF AG (BADI)
Inventor: EMLING F; GARCIA-LADONA F J; HOFMANN H P; HOLZENKAMP U; LUBISCH W

; SCHELLHAAS K; STARCK D; STEINER G; SZABO L; UNGER L; HOFMANN H;

GARCIA-LADONA F; STEINLER G

Number of Countries: 091 Number of Patents: 014

Patent Family: Patent No Kind Date Applicat No Kind Date Week 20000713 DE 1000544 DE 19900544 A1 19990111 200047 Α WO 200041697 Α1 20000720 WO 99EP10275 Α 19991222 200047 AU 200022851 Α 20000801 AU 200022851 Α 19991222 200054 NO 200103408 Α 20010821 WO 99EP10275 19991222 200158 Α NO 20013408 Α 20010710 EP 1140099 20011010 EP 99966990 19991222 200167 Α WO 99EP10275 19991222 Α BR 9916888 20011120 A BR 9916888 Α 19991222 200202 WO 99EP10275 Α 19991222 SK 200100968 20020305 А3 WO 99EP10275 19991222 Α 200225 SK 2001968 Α 19991222 KR 2001101440 Α 20011114 KR 2001708690 Α 20010710 200230 CN 1333685 20020130 200231 Α CN 99815452 Α 19991222 CZ 200102484 20020515 A3 WO 99EP10275 Α 19991222 200241 CZ 20012484 Α 19991222 HU 200200520 A2 20020729 WO 99EP10275 Α 19991222 200258 HU 2002520 Α 19991222 JP 2002534467 W 20021015 WO 99EP10275 19991222 200282 JP 2000593308 A 19991222 ZA 200105473 Α 20021224 ZA 20015473 20010703 Α 200309 MX 2001006966 20020501 Α1 WO 99EP10275 Α 19991222 200368 MX 20016966 20010709

Priority Applications (No Type Date): DE 1000544 A 19990111 Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

DE 19900544 A1 89 A61K-031/505

WO 200041697 A1 G A61K-031/519

Designated States (National): AE AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CR CU CZ DE DK DM EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW Designated States (Regional): AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SL SZ TZ UG ZW

AU 200022851 A A61K-031/519 Based on patent WO 200041697

NO 200103408 A A61K-031/519

EP 1140099 A1 G A61K-031/519 Based on patent WO 200041697

Designated States (Regional): AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI

BR 9916888 A A61K-031/519 Based on patent WO 200041697

```
A61K-031/519 Based on patent WO 200041697
SK 200100968 A3
KR 2001101440 A
                      A61K-031/519
CN 1333685
                      A61K-031/519
             Α
CZ 200102484 A3
                      A61K-031/519 Based on patent WO 200041697
HU 200200520 A2
                      A61K-031/519 Based on patent WO 200041697
                                     Based on patent WO 200041697
JP 2002534467 W
                   80 C07D-471/04
ZA 200105473 A
                   113 A61K-000/00
MX 2001006966 A1
                       A61K-031/428 Based on patent WO 200041697
Abstract (Basic): DE 19900544 A1
        NOVELTY - The use of
    3-(aryl-heterocyclyl-alkyl)-tetrahydro-pyridopyrimidinone or
    2-(aryl-heterocyclyl-alkyl)-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazoline-1,1-dioxi
    de derivatives (I) for the prophylaxis and therapy of cerebral ischemia
    or apoplexy is new.
        DETAILED DESCRIPTION - The use of tetrahydro-pyridopyrimidinone or
    1,2-benzisothiazole-1,1-dioxide derivatives of formula Het-A-B-Ar (I)
    or their acid addition salts is claimed for the preparation of
    medicaments for the prophylaxis and therapy of cerebral ischemia or
    apoplexy.
        A=1-10C alkylene; or 2-10C alkylene containing at least one of O,
    S, cyclopropyl, COO, CHOH, a double bond and a triple bond;
        B=4-piperidine, 4-tetrahydro-1,2,3,6-pyridine, 4-piperazine or a
    corresponding group ring-expanded by one CH2 group, bonded to A via N;
        Ar=phenyl (optionally substituted by 1-4C alkyl, 1-6C alkoxy, OH,
   halo, CF3, N(R2)2, COOR2, CN or Ph), tetralin, indane, higher fused
    aromatics (e.g. naphthalene (optionally substituted by 1-4C alkyl or
    1-4C alkoxy) or anthracene) or a 5- or 6-membered aromatic heterocycle
    (containing 1 or 2 of O and N, and optionally fused with other aromatic
    residues);
        Het=tetrahydro-pyridopyrimidinone residue of formula (a) or
    1,2-benzisothiazoline-1,1-dioxide residue of formula (b);
        one of X, Y=CH2 and the other=NR9;
        R1, R2=1-6C alkyl;
        R3, R4=H, 1-6C alkyl, OH, 1-6C alkoxy, halo, CF3, NR5R6, COOR7,
    NO2, CN, pyrrole or phenyl-(1-4C) alkyl (optionally ring-substituted by
    halo, 1-4C alkyl, 1-4C alkoxy, CF3, OH, NH2, CN or NO2);
        R5, R6=H, 1-6C alkyl, COPh, COOtBu or 2-5C alkanoyl;
        or NR5R6=5- or 6-membered ring optionally containing a second N,
    e.q. piperazine;
        R7=H or 1-6C alkyl;
        R8=H or 1-4C alkyl;
        R9=H, 1-6C alkyl, 2-5C alkanoyl, COOtBu, aroyl or phenyl-(1-4C)
    alkyl (optionally ring-substituted by halo, 1-4C alkyl, 1-4C alkoxy,
    CF3, OH, NH2, CN or NO2).
        ACTIVITY - Neuroprotective; cerebroprotective; vasotropic.
        No examples demonstrating biological activity are given.
        MECHANISM OF ACTION - None given.
        USE - For treating or preventing neurodegeneration, cerebral trauma
    and cerebral ischemia (especially apoplexy), and the sequelae of these
    diseases. (I) have neuroprotective action.
        pp; 89 DwgNo 0/0
Derwent Class: B02
International Patent Class (Main): A61K-000/00; A61K-031/428; A61K-031/505;
  A61K-031/519; C07D-471/04
International Patent Class (Additional): A61K-031/44; A61K-031/4427;
  A61K-031/4439; A61K-031/445; A61K-031/4523; A61K-031/454; A61K-031/495
  A61K-031/496; A61K-031/502; A61K-031/517; A61K-031/522; A61K-031/551;
   A61P-009/10; A61P-025/28; C07D-275/06; C07D-401/12; C07D-417/12
```

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51)	International Patent Classification: A61K 31/519, A61K 31/428, A61K 31/4439, A61K 31/454, A61K 31/496, A61K 31/551, A61P 9/10	A1	\ \ \	ational Publication Number: ational Publication Date:	WO 00/41697 20 July 2000 (20.07.2000)
(21)	International Application Number:	PCT	/EP99/10275		
(22)	International Filing Date: 22 December	r1999	(22.12.1999)	Published	
(30)	Priority Data: 199 00 544.3 11 January 1999 (11	.01.19	99) DE		
(60)	Parent Application or Grant BASF AKTIENGESELLSCHAFT [/]; (). (). SCHELLHAAS, Kurt [/]; (). LUBISCH (). HOLZENKAMP, Uta [/]; (). STARCK (). SZABO, Laszlo [/]; (). EMLING, Francisco Javier [/]; (). HOFM (). UNGER, Liliane [/]; (). STEINER, Ger (). SCHELLHAAS, Kurt [/]; (). LUBISCH (). HOLZENKAMP, Uta [/]; (). STARCK (). SZABO, Laszlo [/]; (). EMLING, Francisco Javier [/]; (). HOFM (). UNGER, Liliane [/]: (). BASF AKTIEN	I, Wilfr , Dorot z [/]; () ANN, I d [/]; H, Wilfi , Dorot z [/]; () ANN, I	ied [/]; thea [/];). GARCIA- Hans-Pater [/]; tied [/]; thea [/];). GARCIA- Hans-Peter [/];		

- (54) Title: UTILISATION OF 2-SUBSTITUTED 1,2-BENZISOTHIAZOLE DERIVATIVES AND 3-SUBSTITUTED TETRAHYDROPYRIDOPYRIMIDINONE DERIVATIVES FOR THE PROPHYLAXIS AND THERAPY OF CEREBRAL ISCHAEMIA
- (54) Titre: UTILISATION DE DERIVES DE 1,2-BENZISOTHIAZOL 2-SUBSTITUES ET DE DERIVES DE TETRAHYDROPYRIDOPYRIMIDINONE 3-SUBSTITUES POUR ASSURER LA PROPHYLAXIE ET LE TRAITEMENT DE L'ISCHEMIE CEREBRALE

(57) Abstract

Ö.

The invention relates to the utilisation of compounds of formula (I) wherein the substituents have the meanings given in the description. The invention also relates to the salts thereof comprising pharmacologically compatible acids for producing medicaments for the prophylaxis and therapy of cerebral ischaemia and strokes.

(57) Abrégé

L'invention concerne l'utilisation de composés de la formule (I) dans laquelle les substituants ont la signification mentionnée dans la description, ainsi que leurs sels avec des acides pharmacologiquement tolérables pour préparer des médicaments pour assurer la prophylaxie et le traitement de l'ischémie cérébrale et des accidents cérébrovasculaires.

PCT

WELTORGANISATION FOR GEISTIGES EIGENTUM
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCI)

(51) Internationale Patentklassifikation 7:

A61K 31/519, 31/428, 31/454, 31/4439, 31/496, 31/551, A61P 9/10

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/41697

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

20. Juli 2000 (20.07.00)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP99/10275

A1

erhof (DE). UNGER, Liliane [DE/DE]; Wollstr. 129, D-67065 Ludwigshafen (DB).

(22) Internationales Anmeldedatum:

22. Dezember 1999 (22.12.99)

(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).

(30) Prioritätsdaten:

199 00 544.3

11. Januar 1999 (11.01.99)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AK-TIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen

(72) Erfinder: und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STEINER, Gerd [DE/DE]; Oberer Waldweg 1, D-67281 Kirchheim (DE). SCHELL-HAAS, Kurt (DE/DE); Tannenstrasse 5, D-67067 Ludwigshafen (DE). LUBISCH, Wilfried [DE/DE]; Häuserstr. 15, D-69115 Heidelberg (DE). HOLZENKAMP, Uta (DE/DE); St. Georges Str. 7, D-67245 Lambsheim (DE). STARCK, Dorothes (DE/DE); Kaiser-Wilhelm-Str. 31, D-67805 Ludwighter (DE). D-67059 Ludwigshafen (DE). SZABO, Laszlo [DE/DE]; Buchenweg 38. D-69221 Dossenheim (DE). EMLING, Franz [DE/DE]; Limesstr. 2, D-67065 Ludwigshafen (DE). GARCIA-LADONA, Francisco Javier [ES/DE]; Raiffelsenstr. 9, D-76870 Kandel (DE). HOFMANN, Hans-Peter [DE/DE]; Untere Hart 12, D-67117 Limburg-

(81) Bestimmungsstraten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, IP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), curasiaches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

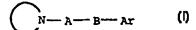
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist: Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: UTILISATION OF 2-SUBSTITUTED 1,2-BENZISOTHIAZOLE DERIVATIVES AND 3-SUBSTITUTED TETRAHY-DROPYRIDOPYRIMIDINONE DERIVATIVES FOR THE PROPHYLAXIS AND THERAPY OF CEREBRAL ISCHAEMIA

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON 2-SUBSTITUIERTEN 1,2-BENZISOTHIAZOL-DERIVATEN UND VON 3-SUBSTITUIERTEN TETRAHYDROPYRIDOPYRIMIDINON-DERIVATEN ZUR PROPHYLAXE UND THERAPIE DER ZEREBRALEN ISCHÄMIE

(57) Abstract

The invention relates to the utilisation of compounds of formula (I) wherein substituents have the meanings given in the description. The invention



also relates to the salts thereof comprising pharmacologically compatible acids for producing medicaments for the prophylaxis and therapy of cerebral ischaemia and strokes.

(57) Zusammenfassung

Verwendung von Verbindungen der Formel (I), worin die Substituenten die la der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Salze mit pharmakologisch verträglichen Säuren zur Herstellung von Medikamenten zur Prophylaxe und Therapie von zerebraler Ischämie und Schlaganfall.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AI.	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenica
AM1	Armenien	rı	Pinnland	LT	Litauen	SK	Slowakci
AT	Osterreich	FR	Prenkreich	w	Luxemburg	SIN	Sonegal
ΑU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	8Z	Swaniland
ΑZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Techad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgian	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadachikistan
BE	Belgien	GN	Gulaca	MK	Die chemalige jugoslawische	TM	Turkmenistaa
BF	Burkina Faso	GR	Grischenland		Republik Mazedonien	TR	Türkel
BG	Bulgarien	HU	Uagara	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL.	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	18	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	1T	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Uabekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Nouncoland	ZW	Zimbabwo
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	ΚZ	Kasachstan	RO	Romanien		
CZ	Tachochische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Pöderation		
DE	Deutschland	u	Liechteastein	6D	Sudan		
DΚ	Dänemark	LK	Sri Lanka	δE	Schweden		
RE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Description

5

VERWENDUNG VON 2-SUBSTITULERTEN 1,2-BENZISOTHIAZOL-DERIVATEN UND VON 3-SUBSTITU-IERTEN TETRAHYDROPYRIDOPYRIMIDINON-DERIVATEN ZUR PROPHYLAXE UND THERAPIE DER ZEREBRALEN ISCHÄMIE

5 Beschreibung

10

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Prophylaxe und Therapie der zerebralen Ischämie

15

10 In DE 19747063.7 werden 3-substituierte Tetrahydropyridopyrimidinon-Derivate der Formel I beschrieben,

15

25

30

35

40

worin

25

20

20 einer der beiden Reste X, Y für CH_2 und der andere für NR^1 steht,

25

für Wasserstoff, (C_{1-6}) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, $CO-(C_{1-4})$ -Alkyl, CO_2 tBu, CO-Aryl und einen Phenylalkyl- C_1 - C_4 -Rest, der seinerseits am Aromaten durch F, Cl, Br, I, C_1 - C_4 Alkyl, C_1 - C_4 Alkoxy, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Cyano oder Nitro substituiert sein kann, steht,

30

A für verzweigtes oder unverzweigtes (C_{1-10}) -Alkylen oder geradkettiges oder verzweigtes (C_{2-10}) -Alkylen steht, das

35

wenigstens eine Gruppe 2 umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR2, Cyclopropyl, CHOH, einer Doppel- oder einer Dreifachbindung,

R2 für Wasserstoff und C1-C4 Alkyl steht,

40

B für 4-Piperidin, 4-Tetrahydro-1,2,3,6 pyridin, 4-Piperazin und die entsprechenden um eine Methylengruppe vergrößerten Ringverbindungen steht, wobei die Verknüpfung zu A über ein N-Atom von B erfolgt und

45

Ar für Phenyl, das gegebenenfalls durch (C₁₋₆) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, O-(C₁₋₆)-Alkyl verzweigt oder unverzweigt, OH, F, Cl, Br, I, Trifluormethyl, NR²2, CO₂R², Cyano oder Phenyl substituiert ist, Tetralin, Indan, höherkondensierte Aromaten wie Naphthalin, das gegebenenfalls durch (C₁₋₄)-Alky

50

Aromaten wie Naphthalin, das gegebenenfalls durch (C₁₋₄)-Alkyl oder O(C₁₋₄)-Alkyl substituiert ist, Anthracen oder 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen mit 1 bis 2 Hetero-

WO 00/41697

10

25

40

PCT/EP99/10275

2

atomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter O und N, die noch mit weiteren aromatischen Resten anelliert

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

sein können, steht.

x - x - 0

5 Diese Verbindungen der Formel I lassen sich herstellen, indem man

in der A, X und Y die oben angegebene Bedeutung haben und Q für eine abspaltbare Gruppe (z. B. Cl. Br. I, Alkansulfonyloxy oder 15 Arylsulfonyloxy) steht, mit einer Verbindung der Formel III,

> H-B-Ar (III),

worin B und Ar die oben angegebene Bedeutung haben, in an sich 20 bekannter Weise umsetzt und die so erhaltene Verbindung gegebenenfalls in das Säureadditionssalz einer physiologisch verträglichen Säure überführt. Es ist ebenfalls möglich, eine Verbindung der Formel IV

(VI)

mit einer Verbindung der Formel V

eine Verbindung der Formel II,

Q-A-B-Ar (V)

35 in an sich bekannter Weise umzusetzen.

Eine weitere Synthesevariante stellt die Verknüpfung einer Verbindung der Formel VI

45 mit einer Verbindung der Formel III durch eine an sich bekannte reduktive Aminierung dar.

3

Die Synthese von Verbindungen der Formel III kann erfolgen durch 5 1. Verknüpfung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII 5 W-B1 (VII) 10 wobei B1 für Piperazin oder Homopiperazin und W für Wasserstoff oder eine der üblichen Aminoschutzgruppen (wie z.B. Boc oder Cbz) steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel 10 VIII 15 P-Ar (VIII), wobei P für B(OH)2, SnR3, OTf, Br, Cl, oder I und R für 15 C1-C4-Alkyl steht, in bekannter Weise umsetzt; oder 20 2. die Verknüpfung von Verbindungen der allgemeinen Formel IX W-B2-P1 (IX), 20 25 wobei B2 für 4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin und die entsprechenden um eine Methylengruppe vergrößerten Ringverbindungen und Pi für Cl, Br, I, SnR; - wobei R für C1-C4-Alkyl steht - OTf 25 steht mit einer Verbindung der allgemeinen Formel X 30 P-Ar (X), wobei W, P und Ar jeweils die oben genannte Bedeutung besit-30 zen und die Umsetzungen nach bekannten Verfahren erfolgen, 35 wie z.B. beschrieben in S.L. Buchwald et al. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 7215, J.F. Hartwig et al. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 3604, 35 J.K. Stille et al. Angew. Chem. 1986, 98, 504, 40 S.L. Buchwald et al. Angew. Chem. 1995, 107, 1456 oder J.F. Hartwig et al. J.Am. Chem. Soc 1996, 118, 7217 oder J.F. Hartwig et al. J. Org. Chem. 1997, 62, 1268, S.L. Buchwald et al. J. Org. Chem. 1997, 62, 1264 und dort 40 zitierte Literatur oder 45 S.L. Buchwald et al J.Am. Chem. Soc 1997, 119, 6054,

J.K. Stille, Angew. Chem. 1986, 98, 504 oder J.K.Stille et al. J.Org.Chem.1990, 55, 3014,

M. Pereyre et al. "Tin in Organic Synthesis", Butterworth

45 1987; oder

50

3. Reduktion von Verbindungen der allgemeinen Formel(XI) 5 (IX) W-B2-Ar wobei B^2 die oben angegebene Bedeutung besitzt zu Verbindungen der allgemeinen Formel XII 10 W-BJ-Ar (XII), 10 worin B3 für in 1,4-Stellung verknüpfte Piperidine und die entsprechenden um eine Methylengruppe vergrößerten Ringver-15 bindungen steht; oder 15 4. die Cyclisierung von Verbindungen der allgemeinen Formel XIII $W-N-(C_2H_4Q)_2$ (XIII), 20 wobei W und Q die oben beschriebene Bedeutung besitzen, mit 20 einer Verbindung der allgemeinen Formel XIV 25 (XIV), NH2-Ar wobei Ar die oben genannte Bedeutung besitzt, zu Verbindungen 25 der allgemeinen Formel XV 30 W-B1-Ar (XV). 30 Die als Ausgangsstoffe für die Synthese der neuen Verbindungen benötigten Substanzen der Formeln III und V sind bekannt oder lassen sich gemäß den bekannten Verfahren (z. B. Organikum Barth 35 Dt. Verl. der Wiss. 1993 oder A. R. Katritzky, C. W. Rees (ed.) Comprehensive Heterocyclic Chemistry Pergamon Press) aus analogen 35 Edukten synthetisieren. 40 Die weitere Umsetzung der so nach 1. bis 4. mit anschließender Abspaltung etwaiger Schutzgruppen hergestellten Verbindungen 40 H-B-Ar zu den Verbindungen der Formel V erfolgt durch Verknüpfung mit 45 Verbindungen der Formel XVI 45 (XVI), Q-A-Q' 50

5

wobei Q und Q' für Abgangsgruppen stehen, unter an sich bekannten Bedingungen.

Die als Ausgangsstoffe für die Synthese der neuen Verbindungen 5 benötigten Substanzen der Formel II, IV, VI und der allgemeinen Formel P-Ar, NH₂-Ar, W-B¹ bzw. W-B²-P¹ sind bekannt oder lassen sich gemäß den in der Literatur beschriebenen Herstellverfahren aus analogen Edukten synthetisieren (z.B. B. Dumaitre, N. Dodic J. Med. Chem. 1996, 39, 1635 oder A. Yokoo et al. Bull. Chem.

10 Soc. Jpn. 1956, 29, 631 oder L. Börjeson et al. Acta Chem. Chem. 1991, 45, 621 oder Organikum Barth Dt. Verl. der Wiss. 1993 oder A. R. Katritzky, C. W. Rees (ed.) Comprehensive Heterocyclic Chemistry Pergamon Press oder The Chemistry of Heterocyclic Compounds J. Wiley & Sons Inc. NY und der dort jeweils zitierten 15 Literatur).

Beispiel 1:

30

35

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

3-[2-[4-(2-Methoxyphenyl)-l-piperazinyl]ethyl)-5,6,7,8-tetra-20 hydro-6-benzyl-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-on

Herstellung der Ausgangsmaterialien

a) 5,6,7,8-Tetrahydro-6-benzyl-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-on 25

Man ließ 4,7 g Natrium in kleinen Portionen in 250 ml Ethanol abreagieren und tropfte dann bei 5-10°C eine Suspension von 14,2 g (0,05 mol) N-Benzyl-4-piperidon-3-carbonsäuremethylester in Ethanol dazu. Nach 30 minütigem Rühren wurden 6 g (0,075 mol) Pormamidinhydrochlorid langsam zugegeben und die Reaktionsmischung 10 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in 100 ml

wasser mit 2N Salzsäure auf pH = 6,5 - 7 eingestellt, so daß das Produkt ausfiel. Man saugte die Kristalle ab, trocknete im Vakuumtrockenschrank und isolierte so 8 g (66 %). Fp.:

88°C.

Analog wurden 5,6,7,8-Tetrahydro-7-benzyl-pyrido-[3,4-d]-pyrimidin-4(3H)-on (Fp.: 199 °C) und 5,6,7,8-Tetrahydro-pyrido [4,3-d]pyrimidin-4(3H)-on-6-carbonsäure-methylester (Fp.: 160°C) erhalten.

b) 1-(2-Methoxyphenyl)-4-(2-chloreth-1-yl)piperazin

45 Man legte eine Lösung von 19,2 g (0,1 mol) o-Methoxyphenylpiperazin und 13,8 g (0.1 mol) Kaliumcarbonat in 200 ml DMF
bei Raumtemperatur vor und fügte nach 30 min 30 ml (0,36 mol)

1-Brom-2-chlorethan zu. Es wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Eingießen in Eiswasser extrahierte man mit Methyltertbutylether, wusch die organischen Phasen mit Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und engte anschliessend ein. Aus der Lösung des Rückstandes in Essigester wurde durch Zugabe 30 %iger Isopropanol/HCl Lösung das Hydrochlorid gefällt, welches man nach dem Absaugen bei 40°C im Vakuumtrockenschrank trocknete. Man erhielt 17 g (67 %) Substanz. Fp.: 200°C.

10

15

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

In analoger Weise wurden 1-(2-Methoxyphenyl)-4-(3-chlor-prop-1-yl)piperazin (Fp.: 217°C, Hydrochlorid),
1-(3,4-Methylphenyl)-4-(2-chloreth-1-yl)piperazin
(Fp.: 260°C, Hydrochlorid), 1-(2-pyrimidyl)-4-(2-chloreth-1-yl)piperazin (Fp.: 270°C, Hydrochlorid),
1-(Napht-1-yl)-4-(3-chlorprop-1-yl)piperazin (Fp.: 217°C, Hydrochlorid), erhalten.

Für die Herstellung der Piperazine sind zwei Beispielsynthesen im 20 folgenden angegeben.

1-Tetralin-5-yl-piperazin

Man erhitzte 14,7 g (0,1 mol) 5-Aminotetralin mit 18 g (0,11 mol)
25 Bis(β-chlorethyl)aminhydrochlorid in 300 ml n-Butanol 48 h unter Rückfluß, fügte nach dem Abkühlen 5,4 g Natriumcarbonat hinzu und erhitzte nochmals 20 h unter Rückfluß. Durch Abkühlen entstehender Niederschlag wurde abgesaugt, in Wasser aufgenommen und mit 2N Natriumhydroxidlösung versetzt. Man extrahierte die wässrige
30 Phase mit Essigester, wunsch mit Wasser, trocknete über Natrium-

30 Phase mit Essigester, wunsch mit Wasser, trocknete über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. 10,7 g (50 %) des Produktes konnten so als Öl isoliert werden.

4-Piperazin-1-yl-isochinolin

35

Es wurden 4,51 g (21.7 mmol) 4-Bromisochinolin, 4,65 g (25,0 mmol) Piperazin-N-carbonsäure-t-butylester, 0,1 g (0.11 mmol) Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium, 0,11 g (0,18 mmol) 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl und

- 40 2,92 g (30,4 mmol) Natrium-t-butylat in 50 ml Toluol zusammengegeben und 2 h bei 75°C gerührt. Man gab die Reaktionsmischung auf Eis/Kochsalz, extrahierte mit Essigester, trocknete die organische Phase über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das Produkt kristallisierte aus, wurde abge-
- 45 saugt und mit Pentan gewaschen. Man erhielt 5,5 g (81 %) des Bocgeschützten Piperazins (Fp.: 111°C). Es wurden 5,2 g (16,6 mmol) dieser Substanz in 17 ml Dichlormethan aufgenommen und bei 0°C

PCT/EP99/10275 WO 00/41697 langsam mit 17 ml (0,22 mol) Trifluoressigsäure versetzt. Man ließ 4 h bei 0°C rühren, goß auf Eiswasser und extrahierte mit Dichlormethan. Die wässrige Phase wurde filtriert, alkalisch eingestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen über 5 Natriumsulfat und dem weitgehenden Entfernen des Lösungsmittels verdünnte man mit Diethylether und fällte das Hydrochlorid mit 10 etherischer Salzsäure. Man erhielt 3,2 g (67 %) des Produktes. (Fp.: 293°C). 10 In Analogie zu den beiden beschriebenen Verfahren wurden die folgenden Verbindungen hergestellt: 1-Naphth-1-y1-azepan (85°C, 15 Hydrochlorid), 1-Naphth-1-ylmethyl-piperazin (Ö1), 4-Piperazin-1-yl-indan (Öl), 1-Naphth-1-yl-piperazin (82°C), 4-Chlor-1piperazin-1-yl-phthalazin (205 °C, Zers.) und 4-Piperazin-1-yl-15 chinazolin (320°C, Hydrochlorid). Weitere Derivate waren kommerziell erhältlich. 20

Herstellung des Endproduktes

- 20 Zu einer Lösung von 2,4 g (10 mmol) Tetrahydropyridopyrimidin [a)] in 40 ml DMF wurden 2,9 g (10 mmol) Chlorethylpiperazin [b)] und 2,8 g (20 mmol) Kaliumcarbonat gegeben. Nach zweistündiger Reaktion bei 90°C goß man die Reaktionsmischung auf Eiswasser und extrahierte mit Essigester. Die organische Phase wurde mit gesät-
- 25 tigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das zurückbleibende Öl nahm man in Aceton auf und fällte das Hydrochlorid mit Isopropanol/HCl. Man erhielt 4 g (75 %) des Produktes (Fp.: 205°C).
- 30 NMR: CDC1₃ δ 8.0 (s, 1H), 7.4 7.2 (m, 5H), 7.1 6.8 (m, 4H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (s, 2H), 3.5 (s, 2H), 3.1 (br. s, 4H), 2.8 - 2.6 (m, 10H) ppm.

Es wurden in analoger Weise die folgenden Verbindungen erhalten: 35

Beispiel 2:

5

25

30

35

40

45

50

55

3-[2-[4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-7-benzyl-pyrido(3,4-d)pyrimidin-4(3H)-on (Fp.: 181°C, Hydro-40 chlorid).

Beispiel 3:

3-[3-[4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5,6,7,8-tetra-45 hydro-6-benzyl-pyrido(4,3-d)pyrimidin-4(3H)-on (Fp.: 198°C, Hydrochlorid).

В

```
Beispiel 4:
5
                    3-[3-[4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5,6,7,8-tetra-
                    hydro-7-benzyl-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-on (Fp.: 190°C, Hydro-
                  5 chlorid).
                    Beispiel 5:
10
                    3-[3-[4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl]2-hydroxypropyl]-5,6,7,8-
                 10 tetrahydro-6-benzyl-pyrido(4.3-d)pyrimidin-4-(3H)-on.
15
                    Beispiel 6:
                     3-{2-[4-(Naphth-1-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-5,6,7,8-tetra-
                 15 hydro-pyrido(4,3-d)pyrimidin-4-(3H)-on-6-carbons&ure-t-butylester
                     (Fp.: 170°C, Hydrochlorid).
20
                    Beispiel 7:
                 20 3-[2-[4-(Isochinolin-4-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-5,6,7,8-tetra-
                    hydro-6-benzyl-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-(3H)-on (Fp.: 268°C.
25
                    Hydrochlorid).
                     Beispiel 8:
                 25
                     3-[2-[4-(Naphth-1-yl)-1-piperazinyl)ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-py-
                     rido[4,3-d]pyrimidin-4-(3H)-on (Fp.: 272°C, Hydrochlorid).
30
                     Beispiel 9:
                 30
                     3-[2-[4-(Chinazolin-4-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-5,6,7,8-tetra-
                     hydro-6-benzyl-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-(3H)-on (Fp.: 258°C,
35
                     Hydrochlorid).
                  35 Beispiel 10:
40
                     3-{2-{4-(Naphth-1-y1)-1-piperaziny1}ethy1}-5,6,7,8-tetra-
                     hydro-6-benzyl-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-(3H)-on (Fp.: 227°C,
                     Hydrochlorid).
                     Beispiel 11:
45
                     3-[2-[4-(Naphth-1-yl)-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl)eth-1-yl]-
                     5,6,7,8-tetrahydro-6-benzyl-pyrido(4,3-d)pyrimidin-4-(3H)-on
                  45 (Fp.: 216°C, Hydrochlorid).
50
```

Synthese der Ausgangsmaterialien 5 N-Boc-4-(Trifluormethansulfonyloxy)-tetrahydro-1,2,3,6pyridin 5 Eine Lösung von 13,2 g (0,13 mol) Diisopropylamin in 200 ml 10 THF wurde bei -78°C mit 100 ml nBuLi (1.6M in Hexan) deprotoniert und nach 30 Minuten bei dieser Temperatur 20,0 g (0,1 mol) des in 50 ml THF gelösten N-Boc-piperidon-4 zugetropft. Nach weiteren drei Stunden bei -78°C gab man eine 10 Lösung von 39,3 g (0,11 mol) N,N,-Bistrifluormethansulfonyl-15 anilin in 50 ml THF zu und ließ über Nacht auf Raumtemperatur kommen. Zur Aufarbeitung versetzte man mit Wasser, extrahierte mit Ether, wusch die organischen Phasen mit NaHCO3-Lösung und Wasser, trocknete über Natriumsulfat und engte das 15 Lösungsmittel ein. Das Rohprodukt wurde mittels Flashchroma-20 tographie (Kieselgel, Laufmittel Heptan/Essigester = 3/1) gereinigt. Ausbeute: 20,2 g (60 % d. Th.) 20 25 1H-NMR: (270 MHz, CDCl₃) δ = 1.4 (s, 9H); 2.4(m, 2H); 3.6 (t, 2H); 4.1 (m, 2H); 5.8 (m, 1H)ppm 25 b) N-Boc-4-Naphth-1-yl-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin 30 14,7g (44.4 mmol) der vorstehend beschriebenen Verbindung gelöst in 115 ml Dimethoxyethan wurden nacheinander 22 ml 2M Natriumcarbonat-Lösung, 7,63 g(44.4 mmol) Naphthyl-1-boronsäure, 4,13 g (97,6 mmol) Lithiumchlorid, 0,85 g (4.44 mmol) 30 Kupfer(I)jodid und 2.1 g (1,77 mmol) Tetrakistriphenylpalla-35 dium zugesetzt und 4h zum Sieden erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde unter Zusatz von wässriger Ammoniak-Lösung mit Wasser und Essigsäureethylester extraktiv aufgearbeitet, über Natriumsulfat getrocknet und den nach Evaporation des Lösungs-35 40 mittels erhaltene Rückstand mittels Flashchromatographie (Kieselgel, Laufmittel Heptan/Essigester = 4/1) aufgereinigt.

Ausbeute: 8,2 g (57 % d. Th.)

1H-NMR (270 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.4$ (s, 9H); 2.5 (m, 2H); 3.7(t, 2H); 4.1 (m, 2H); 5.8 (m, 1H); 7.2-7.5(m, 3H); 7.3-8.0 (m, 3H) ppm.

45

40

55

45

10

c) 4-Naphth-1-y1-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin

5

7,84 g (25,3 mmol) N-Boc-4-Naphth-1-yl-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin wurden über Nacht mit 200 ml etherischer Salzsäure bei Raumtemperatur gerührt, das ausgefallene Produkt abfiltriert und getrocknet.

10

Ausbeute: 5,5 g (88 % d. Th).

10 d) Darstellung der Endverbindung

15

0.51 g (2 mmol) 4-Naphth-1-yl-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin gelöst in 30 ml trockenem DMP wurden mit 0,61 g (2 mmol) 3-(2-Chlor-eth-1-yl)-3,5,7,8-tetrahydro-4-oxo-6-benzyl-py-

20

rido[4,3-d]pyrimidin und mit 2 ml (17 mmol) Triethylamin versetzt und 5 h bei 120°C gerührt. Die mit Ether verdünnte organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Man reinigte das erhaltene Rohprodukt chromatographisch und er-

20 hielt durch Fällung des Salzes mit etherischer Salzsäurelösung einen weißen Feststoff.

25

Ausbeute: 0,2 g (20 % d. Th.)

30

25 Fp.: 237°C.

Beispiel 12

40

45

3-[2-[4-(Naphth-1-y1)-piperidin-1-y1]eth-1-y1]-5,6,7,8-tetra-30 hydro-6-benzyl-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-(3H)-on

35

4-Naphth-1-yl-piperidin

40

3,7 g (15,3 mmol) 4-Naphth-1-yl-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin gelöst 35 in Methanol wurden unter Zugabe von 0.8 g Palladium auf Kohlenstoff mit Wasserstoff bei Raumtemperatur über 48h hydriert. Man filtrierte vom Katalysator ab, engte das Lösungsmittel ein.

Ausbeute: 1,8 g (56 % d. Th.)

45

1H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ = 1.6-1.8 (m, 2H); 2.0 (m, 2H); 2.9 (dt, 2H); 3.3 (d, 2H); 3.5 (tt, 1H); 7.4-7.6 (m, 4H); 7.7 (d, 1H); 7.9 (d, 1H); 8.1 (d, 1H) ppm.

50

Darstellung der Endverbindung

0,42 g (2 mmol) 4-Naphth-1-yl-piperidin geöst in 30 ml trockenem DMF wurden mit 0,61 g (2 mmol) 3-(2-Chlor-eth-1-yl)-3,5,7,8-5 tetrahydro-4-oxo-6-benzyl-pyrido(4,3-d)pyrimidin und mit 2 ml (17 mmol) Triethylamin versetzt und 5 h bei 120°C gerührt. Die mit Ether verdünnnte organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Man reinigte das erhaltene Rohprodukt chromatographisch 10 und erhielt durch Fällung des Salzes mit etherischer Salzsäurelösung einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 0,24 g (27 % d. Th.)

15 1H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ = 8.3 (s, 1H), 8.0 (d,1H), 7.8 (d, 1H), 7.7 (t, 1H), 7.5 - 7.2 (m, 9H), 4.5 (s, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.7 - 2.3 (m, 15H), 2.1 (d, 2H) ppm.

In der folgenden Tabelle sind weitere bevorzugte erfindungsgemäße 20 Verbindungen der Formel I aufgeführt.

e.									1	12								
5	Fp. Hydro- chlorid	235°C	236°C	245°C	270°C	260°C	286°C	290°C	265°C	281°C	225°C	250°C	145°C (freie Base)	217°C	132°C	130°C	158°C	196ºC
10													a1					
15	Ar	1-Naphthalin	1-Naphthalin	1-Naphthalin	4-Chinazolin	4-Chinazolin	4-Isochinolin	4-Isochinolin	2-Pyrimidin	4-Indan	2-C1-Ph	2-Pyrimidin	6-CF3-2-Pyrimidin	3-CF3-Ph	6-CH3-2-Pyridin	4-CF3-2-Pyridin	3-CP ₁ -Ph	3-CP ₃ -Ph
20	-																	
25	£	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl
30	R.2													-				
35	K	C ₂	ر2	C ₂	C 4	C)	C ₂	C2	C ₂	ري.	ට	C 2	c ₂	C ₂				
40	R1	Me	CH ₃ -C=0	Ph-C=0	Вос	Ξ.	Вос	Н	Ph-CH2	Ph-CH2	Ph-CH ₂	Ph-CH2	Ph-CH ₂	CH2-Ph	CH3C=0	СН ₃ С=0	CH ₃ C=0	Me
45	¥	CH2	\rightarrow	GH2	_	G.	_		CH2	CH2	CH2	E E	ਝੌ	CH ₂	CH2	CH2	CH2	G 23
	×		\neg		~~		_	\neg	ZR.		_	NR1	NR ¹	NR1	NR1	NR1	\neg	NR1
50	Nr.	13.	\neg	15.		\neg			30.			23.	24.	25.		27.	\Box	29.
,																		_

10		
15		
20		
25		
30		
35		

	_									13	,									,
Fp. Kydro- chlorid	235°C	253°C	168°C																	
Ar	5-Tetralin	4-CP3-2-Pyridin	3-CF1-Ph	꿆	2-0H-Ph	2-0Me-Ph	2-Me-Ph	2-CN-Ph	2-C1-Ph	3-NR ² 2-Ph	3-C02R2-Ph	3-NO2-Ph	3-F-Ph	4-iC3-Ph	4-I-Ph	4-Br-Ph	4-0(n-C4)-Ph	4-t-Bn-Ph	4-CO2R2-Ph	4-NR ² 2-Ph
EQ	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl									
R2										Me	Me								#	n-C3
¥	င်ဒ	င်ဒ	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	င္ဒ	c ₂	් ට	ငီ၁	C ₂	ပီ	C ₂	25	C ₂	C ₂				
R1	CH2-Ph	н	н	н	н	н	н	H	н	н	н	н	Н	н	н	-	н	н	н	Н
¥	₹ _H D	CH2	CH2	CH2	GH2	ਲੇ	CH2	CH2	CH2	г нэ	CH2	CH2	CH2	GF.	GH2	CH2	CH2	CH2	CH2	3
×	NR1	NR1	NR1	NR1	NR ²	NR1	NR1	NR.1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1
Nr.	30.	31.	32.	33.	34.	35.	36.	37.	38.	39.	40.	41.	42.	43.	44.	45.	46.	47.	48.	49.

,		

			·															
3-Me, 4-Me-Ph	2-C1, 4-NO ₂ -Ph	3-tBu, 5-CF3-Ph	2-OMe, 5-Ph-Ph	2-OMe,4-Cl,5-Me-Ph	5-Tetralin	4-Indan	2-OMe-1-Naphthalin	2-Me-1-Naphthalin	8-OMe-1-Naphthalin	3-Indol	2-Chinazolin	2-Chinoxalin	1-Phthalazin	4-Chinolin	1-Isochinolin	2-Pyrimidin	2-tBu,4-CF ₃ -6-Pyrimi- din	2-Pyridin
4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl
																		ļ.
င်၁	C ₂	C ₂	C ₂	C2	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	23	73	c ₂	C ₂	22	C ₂	7 0	C ₂	ເລ	Ç
					±	Ŧ	Н	H	н	H	H	н	H	Н	H	H	Œ	H
1			r-		_	├		_	 	₽ 1		·	Ę,	CH2	CH2	GH2	CH2	CH;
+		1-	1	+	NR1	_	_	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR2	NR1 CH,
50.	51.	52.	53.	54.	55.	56.	57.	58.	59.	. 60	61.	62.	63.	64.	65.	. 99	67.	68.
	NR ¹ CH ₂ H C ₂ 4-Piperazin-1-yl	NR1 CH2 H C2 4-Piperazin-1-yl NR2 CH3 H C2 4-Piperazin-1-yl	NR ¹ CH2 H C2 4-Piperazin-1-yl NR ² CH2 H C2 4-Piperazin-1-yl NR ² CH2 H C2 4-Piperazin-1-yl	NR ¹ CH2 H C2 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH2 H C2 4-Piperazin-1-yl NR ² CH2 H C2 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH2 H C2 4-Piperazin-1-yl	NR ¹ CH2 H C2 4-Piperazin-1-y1 NR ² CH2 H C2 4-Piperazin-1-y1	NR¹ CH₂ H C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ H C₂ 4-Piperazin-1-y¹	NR ¹ CH ₂ H C ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ H C ₂ 4-Piperazin-1-yl	NR¹ CH₂ H C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ H C₂ 4-Piperazin-1-y¹	NR¹ CH₂ H C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ H C₃ 4-Piperazin-1-y¹	NR¹ CH₂ H C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ H C₃ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ H C₃ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ H C₃ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ H C₂ 4-Piperazin-1-yl	NR¹ CH₂ H C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ H C₂ C² C²-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ C C C²-Piperazin-1-y¹	NR¹ CH₂ H C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ H C₂ C²-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ C C C²-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ C C C²-Piperazin-1-y¹ NR¹	NR¹ CH₂ H C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹	NR¹ CH₂ H C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ C₂ C-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ C₂ C-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ C₂ C-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ C₂ C-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ C₂ C-Piperazin-1-y¹ <	NR¹ CH₂ H C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ C₂ C-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ C₂ C-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ C₂ C-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ C₂ C-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ C₂ C-Piperazin-1-y¹ <	NR¹ CH₂ H C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ C₂ C² C² NR¹ CH₂ </td <td>NR¹ CH₂ H C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ H C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹</td> <td>NR¹ CH₂ H C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ H C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹</td>	NR¹ CH₂ H C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹	NR¹ CH₂ H C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹

																			_
												•							
2-Ph-4-Chinazolin	5-Chroman	3-Isoxazol	7-OMe-1-Naphthalin	1-Tetralin	2-Et-Naphthalin	2-Chinolin	Ph	2-OH-Ph	2-Me-Ph	2-CN-Ph	3-NR ² 2-Ph	3-CO ₂ R ² -Ph	3-CF3-Ph	3-NO2-Ph	3-F-Ph	4-ic,-Ph	4-1-Ph	4-Br-Ph	4-0(n-C4)-Ph
4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl
\prod											Me	Ř					·.		
C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C2	C ₂	c ₂	c ₂	Ç3
ж				H	H	H	CH2-Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	CH1-Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	CH1-Ph	CH2-Ph
	$\overline{}$	1	7	 	CH2	CH2	$\overline{}$		G.	\mathbf{r}	G.	£2	₽ ₩	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	Ë
NR1	NR1	NR1	IN 1	NR1	NR1	NR1	NRI	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1
.69	8.	71.	72.	73.	70.	75.	76.	77.	78.	79.	80.	81.	82.	83.	84.	85.	86.	87.	88.
	NR ¹ CH ₂ H C ₂ 4-Piperazin-1-yl	NR1 CH1 H C2 4-Piperazin-1-yl NR1 CH2 H C2 4-Piperazin-1-yl	NR ¹ CH ₂ H C ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ² Ch ₂ 4-Piperazin-1-yl	NR1 CH1 H C2 4-Piperazin-1-yl NR1 CH2 H C2 4-Piperazin-1-yl NR1 CH2 H C2 4-Piperazin-1-yl NR1 CH2 H C2 4-Piperazin-1-yl	NR1 CH1 H C2 4-Piperazin-1-yl NR1 CH2 H C2 4-Piperazin-1-yl NR2 CH2 H C2 4-Piperazin-1-yl	NR ¹ CH ₂ H C ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ H C ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ² CH ₂ H C ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ H C ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ H C ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ H C ₂ 4-Piperazin-1-yl	NR ¹ CH ₂ H C ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ H C ₂ 4-Piperazin-1-yl	NR ¹ CH ₂ H C ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ C ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ² CH ₂ C ₂ 4-Piperazin-1-yl	NR¹ CH₂ H C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ C 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ C 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ C 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ C 4-Piperazin-1-y¹	NR¹ CH₂ H C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ C 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ C 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ C₂ C-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ CA₂-Ph C₂ C-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ C-Piperazin-1-yl	NR ¹ CH ₂ H C ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ CH ₂ -Ph C ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ CH ₂ -Ph C ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ CH ₂ -Ph C ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ CH ₂ -Ph C ₃ 4-Piperazin-1-yl NR ² CH ₂ CH ₂ -Ph C ₃ 4-Piperazin-1-yl<	NR ¹ CH ₂ H C ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ C ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ CH ₂ C ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ CH ₂ C ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ CH ₂ C ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ CH ₂ C ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NR ¹ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NR ¹ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	NR¹ CH₂ H C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ C+Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ CH²-Ph NR¹ CH₂ CH²-Ph C₂ CH²-Ph	NR¹ CH₂ H C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ CH₂ C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ CH₂ C₂ CH₂ NR¹ CH₂ CA₂ CH₂ CH₂ NR¹ CH₂ CA₂ CH₂ CH₂ NR¹ CH₂ CH₂ CH₂ CH₂	NR ¹ CH ₂ H C ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ CH ₂ C ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ CH ₂ C ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ CH ₂ C ₂ C ₂ NR ¹ CH ₂ CH ₂ C ₂ C ₂ NR ¹ CH ₂ CH ₂ C ₂ C ₂ NR ¹ CH ₂ CH ₂ C ₂ C ₂ NR ¹ CH ₂ CH ₂ C ₂ C ₂ NR ¹ CH ₂ CH ₂ C ₂ C ₂ NR ¹ CH ₂ CH ₂ C ₂ C ₂	NR ¹ CH ₂ H C ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ CH ₂ -Ph C ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ CH ₂ -Ph C ₂ C ₄ -Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ CH ₂ -Ph C ₂ C ₄ -Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ CH ₂ -Ph C ₂ C ₄ -Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ CH ₂ -Ph C ₂ C ₄ -Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ CH ₂ -Ph C ₂ C ₄ -Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ CH ₂ -Ph C ₂ C ₄ -Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ CH ₂ -Ph C ₂ C ₄ -Piperazin-1-yl <tr< td=""><td>NR¹ CH₂ H C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ C+Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ C-Piperazin-1-y¹</td><td>NR¹ CH₂ H C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ C+Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ C-Piperazin-1-y¹</td><td>NR¹ CH₂ H C₂ 4-Piperazin-1-y1 NR¹ CH₂ C₂ 4-Piperazin-1-y1 NR¹ CH₂ C₂ 4-Piperazin-1-y1 NR¹ CH₂ C₂ 4-Piperazin-1-y1 NR² CH₂ C₂ 4-Piperazin-1-y1 NR² CH₂ C₂ C₂ 4-Piperazin-1-y1 NR² CH₂ C₂ C₂ C₂ C₂ NR² CH₂ C₂ C₂<</td></tr<>	NR¹ CH₂ H C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ C+Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ C-Piperazin-1-y¹	NR¹ CH₂ H C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ C+Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ C-Piperazin-1-y¹	NR ¹ CH ₂ H C ₂ 4-Piperazin-1-y1 NR ¹ CH ₂ C ₂ 4-Piperazin-1-y1 NR ¹ CH ₂ C ₂ 4-Piperazin-1-y1 NR ¹ CH ₂ C ₂ 4-Piperazin-1-y1 NR ² CH ₂ C ₂ 4-Piperazin-1-y1 NR ² CH ₂ C ₂ C ₂ 4-Piperazin-1-y1 NR ² CH ₂ C ₂ C ₂ C ₂ C ₂ NR ² CH ₂ C ₂ <

	3		

Fp. Hydro- chlorid																			
Ar	4-tBu-Ph	4-C02R2-Ph	4-NR ² 2-Ph	3-же, 4-ме-Рh	2-C1, 4-NO ₂ -Ph	3-tBu, 5-CF3-Ph	2-0Me, 5-Ph	2-ONe, 4-C1, 5-MePh	4-Indan	2-OMe-1-Naphthalin	2-Me-1-Naphthalin	8-OMe-1-Naphtalin	3-Indol	2-Chinazolin	2-Chinoxalin	1-Phthalazin	4-Chinolin	1-Isochinolin	7-Benzofuran
æ	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	n-C ₃ 4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-y1	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl
R2		×	n-C3																L
æ	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C3	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂
R1	CH2-Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	CH ₂ CH ₂ -Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	CH2 CH2-Ph	CH1-Ph	CH2-Ph	CH2 CH2-Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	NR ¹ CH ₂ CH ₂ -Ph	CH3-Ph	CH1-Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	107. NR ¹ CH ₂ CH ₂ -Ph
*	GH2	ਦ	Ë	E E	Ë	GH2	Ğ.	Œ.	F	GH2	CH2	GH2	CH2	CH2	GH2	GH2	Œ	E E	Ğ.
×	NR1	NR1	NR1	NR	LEN 1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1 CH2		NR1	NR1	NR1	106. NR ¹ CH ₂	NR1
Nr.	89.	90.	91.	92.	93.	94.	95.	96.	97.	98.	99.	100.	101.	102.	103.	104.	105.	106.	107.

												_						_
2-tBu,4-CF3-6-Pyrimidi n	2-Pyridin	2-Ph-4-Chinazolin	5-Chroman	3-Isoxazol	7-OMe-1-Naphthalin	1-Tetralin	2-Et-Naphthalin	2-Chinolin	ųд	2-OH-Ph	2-оме-рh	3-Me-Ph	2 -CN-Ph	2-C1-Ph	3-NR ² ₂ -Ph	3-CO2R2-Ph	3-NO ₂ -Pi ₁	3-F-Ph
4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-vl
															Me	Ме		
ر2	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C2	c ₂	C ₂	C ₂	C ₂	රී	c ₂	C ₂	C ₂	C ₂	ر2	්ට	ຽ	c ₃
CH2-Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	Же	Ме	Же	Же	Ме	Же	Ме	Же	Же	
	_	CH2	CH2			CH2	CH2		CH2		CH2	7	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	ਬੁੰ
		ऻ—-							NR1	NR1	NR1		NR1	NR1	NR1	NR1	NRI	NR1
108.	109.	110.	111.	112.	113.	114.	115.	116.	117.	118.	119.	120.	121.	122.	123.	124.	125.	126. NR ¹ CH, Me
	NR ¹ CH ₂ CH ₂ -Ph C ₂ 4-Piperazin-1-yl	NR1 CH2 CH3-Ph C2 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-Ph C2 4-Piperazin-1-y1	NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-yl	NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-yl	NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-yl	NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-yl	NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-yl	NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Ch₂-Ph C₂	NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-yl NR³ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-yl NR³ CH₂ Ch₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-yl CR CR NR³ CH₂ CR CR CH₂ CR CR CR	NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-yl	NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Ch₂-Ph C₂	NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ C₃ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ C₃ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ C₃ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ CG CG CG	NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CS	NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH	NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH	NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CS 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CS 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ <td< td=""><td>NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ C₂ C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ C₂ C₃ C³-Piperazin-1-yl</td><td>NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ C₂ C₂ C₂ NR¹ CH₂ C₂ C₂ C₂ NR¹ CH₂ C₂ C₂ C₃ NR¹ CH₂ C₂ C₃ C₃ NR¹ CH₂ C₂<!--</td--></td></td<>	NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ C₂ C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ C₂ C₃ C³-Piperazin-1-yl	NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ C₂ C₂ C₂ NR¹ CH₂ C₂ C₂ C₂ NR¹ CH₂ C₂ C₂ C₃ NR¹ CH₂ C₂ C₃ C₃ NR¹ CH₂ C₂ </td

	ı	
•		

											_								
4-iC ₃ -Ph	4-I-b	4d-18-\$	4-0(n-C4)-Ph	4-tBu-Ph	4-C02R2":	4 -NR ² 2- Ph	3-Me, 4-Me-Ph	2-C1, 4-NO ₂ -Ph	3-tBn, 5-CP ₃ -Ph	2-0Me, 5-Ph-Ph	2-OMe, 4-Cl, 5-MePh	5-Tetralin	4-Indan	2-OMe-1-Naphthalin	2-Me-1-Naphthalin	8-OMe-1-Naphthalin	3-Indol	2-Chinazolin	4-Chinazolin
4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl
					H	n-C3								·		·			
C ₂	22	C ₂	C ₂	C ₂	C_2	C ₂	ငီ၁	င်၁	C ₂	Ç	C ₂	C2	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂
Ме	Ме	Ме	Me	Me	Me	Me	Ме	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Ме	Me	Ме	Me	Же
1		_	$\overline{}$	$\overline{}$	_						GIIS		1 5	Ë	GH2		GH2		ij
				Г					NR.	NR1			NR1	NR1		NR1	NR1		NR.1
127.	128.	129.	130.	131.	132.	133.	134.	135.	136.	137.	138.	139.	140.	141.	142.	143.	144.	145.	146. NR ¹ CH, Me
	NR ¹ CH ₂ Me C ₂ 4-Piperazin-1-yl	NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y1 NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y1	NR ¹ CH2 Me C2 4-Piperazin-1-y1 NR ¹ CH2 Me C2 4-Piperazin-1-y1 NR ¹ CH2 Me C2 4-Piperazin-1-y1	NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ C₂ 4-Piperazin-1-y¹	NR ¹ CH ₂ Me C ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ Me C ₂ 4-Piperazin-1-yl	NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ H 4-Piperazin-1-y¹	NR ¹ CH ₂ Me C ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ Me C ₂ H 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ Me C ₂ H 4-Piperazin-1-yl NR ² CH ₂ Me C ₂ H 4-Piperazin-1-yl NR ³ CH ₂ Me C ₂ H 4-Piperazin-1-yl	NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ H 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ H 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ H 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹	NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ H 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ H 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ H-Piperazin-1-y¹ NR³ CH₂ Me C₂ H-Piperazin-1-y¹ NR³ CH₂ Ch² Ch² Ch²	NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹	NR1 CH2 Me C2 4-Piperazin-1-y1 NR2 CH2 Me C2 4-Piperazin-1-y1 NR3 CH2 Me C2 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CA CA CA-Piperazin-1-y1	NR1 CH2 Me C2 4-Piperazin-1-y1 NR2 Me C2 4-Piperazin-1-y1 NR3 CH2 Me C2 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 Me C2 4-Piperazin-1-y1 NR5 <t< td=""><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ C³ NR¹ CH₂ Me C₂ C³ Ma Chiper</td><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ C³ C³ NR¹ CH₂ Me C₂ C³ C³ NR¹ CH₂ C C³ C³ C³</td><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ <t< td=""><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ <t< td=""><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ <t< td=""><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ C³ C³ NR¹ CH₂ Me C₂ C³ C³ C³</td></t<><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ <t< td=""></t<></td></td></t<></td></t<></td></t<>	NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ C³ NR¹ CH₂ Me C₂ C³ Ma Chiper	NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ C³ C³ NR¹ CH₂ Me C₂ C³ C³ NR¹ CH₂ C C³ C³ C³	NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ <t< td=""><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ <t< td=""><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ <t< td=""><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ C³ C³ NR¹ CH₂ Me C₂ C³ C³ C³</td></t<><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ <t< td=""></t<></td></td></t<></td></t<>	NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ <t< td=""><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ <t< td=""><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ C³ C³ NR¹ CH₂ Me C₂ C³ C³ C³</td></t<><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ <t< td=""></t<></td></td></t<>	NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ <t< td=""><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ C³ C³ NR¹ CH₂ Me C₂ C³ C³ C³</td></t<> <td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ <t< td=""></t<></td>	NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ C³ C³ NR¹ CH₂ Me C₂ C³ C³ C³	NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-y¹ <t< td=""></t<>

æ	
Э.	
_	

4Ù

																		_
2-Chinoxalin	1-Phthalazin	4-Chinolin	1-Isochinolin	4-Isochinolin	7-Benzofuran	2-Pyrimidin	2-tBu,4-CFj-6-Pyri- midin	2-Pyridin	2-Ph-4-Chinazolin	5-Chroman	3-Isoxazol	7-OMe-1-Naphthalin	1-Tetralin	2-Et-Naphthalin	2-Chinolin	h	2-0Me-Ph	2-Me-Ph
4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-vi
C ₂	c ₂	C ₂	င်ဒ	c ₂	C ₂	ථ	C ₂	ငီ၁	C 3	C ₂	C ₂	C ₂	C2	C ₂	c ₂	C ₂	ီ၁	ç,
Ме	Ме	Ме	Ме	Ме	Ме	Же	Me	Ме	Ме	Me	ЭW	Ме	Же	Же	Же	Вос	Вос	Boc
				CH2		CH2	CH2	GH2	CH2	CH2		CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	GH,
NR1			NR1			NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	MR1	NRI	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1
147.	148.	149.	150.	151.	152.	153.	154.	155.	156.	157.	158.	159.	160.	161.	162.	163.	164.	165. NR1 CH2 BOC
	NR ¹ CH ₂ Me C ₂ 4-Piperazin-1-yl	NR1 CH2 Me C2 4-Piperazin-1-yl NR1 CH2 Me C2 4-Piperazin-1-yl	NR ¹ CH ₂ Me C ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ Me C ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ Me C ₂ 4-Piperazin-1-yl	NR ¹ CH ₂ Me C ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ Me C ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ² CH ₂ Me C ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ Me C ₂ 4-Piperazin-1-yl	NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl	NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl	NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl	NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ CA 4-Piperazin-1-yl	NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ C₂ 4-Piperazin-1-yl	NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ C₂ 4-Piperazin-1-yl	NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ CA 4-Piperazin-1-yl	NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ CA 4-Piperazin-1-yl Ch <t< td=""><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl <t< td=""><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl <t< td=""><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl <t< td=""><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl <t< td=""><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl <t< td=""><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl <t< td=""></t<></td></t<></td></t<></td></t<></td></t<></td></t<></td></t<>	NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl <t< td=""><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl <t< td=""><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl <t< td=""><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl <t< td=""><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl <t< td=""><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl <t< td=""></t<></td></t<></td></t<></td></t<></td></t<></td></t<>	NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl <t< td=""><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl <t< td=""><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl <t< td=""><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl <t< td=""><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl <t< td=""></t<></td></t<></td></t<></td></t<></td></t<>	NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl <t< td=""><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl <t< td=""><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl <t< td=""><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl <t< td=""></t<></td></t<></td></t<></td></t<>	NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl <t< td=""><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl <t< td=""><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl <t< td=""></t<></td></t<></td></t<>	NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl <t< td=""><td>NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl <t< td=""></t<></td></t<>	NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Me C₂ 4-Piperazin-1-yl <t< td=""></t<>

....

_		

2-C1-Ph	3-CN-Ph	4-7-P	5-Tetralin	4-Indan	2-Me-Naphthalin	8-OMe-Naphthalin	2-Chinazolin	1-Phthalazin	4-Chinolin	2-Pyrimidin	2-tBu, 4-CF3-6-Pyr1- nidin	2-Pyridin	Ьh	2-OMe-Ph	2-Me-Ph	2-C1-Ph	3-CN-Ph	3-tBu, 5-CF3-Ph
4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-y1	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl
													٠			*.		
C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	ငီ၁	C ₂	25	ငီ၁	C ₂	C ₂	č 3	ζ2	రు	C ₂
		Вос	Вос		Вос			Boc	Boc	Boc	Вос	Boc	CH ₃ C=0	CH ₃ C=0	CH3C=0	O=26HD	CH ₃ C=0	CH ₃ C=0
1		_	1			GH2	GH2		Œ,			CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	3
	1	_				NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	184. NR ¹ CH ₂
166.	167.	168.	169.	170.	171.	172.	173.	174.	175.	176.	177.	178.	179.	180.	181.	182.	183.	184.
		CH ₂ Bọc C ₃ 4-Piperazin-1-y1 CH ₂ Bọc C ₂ 4-Piperazin-1-y1	NR¹ CH₂ Boc C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Boc C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Ch₂ 4-Piperazin-1-yl	NR¹ CH₂ Boc C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Boc C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Boc C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Boc C₂ 4-Piperazin-1-yl	NR¹ CH₂ Boc C₂ 4-Piperazhn-1-yl NR¹ CH₂ Boc C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Boc C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Boc C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Boc C₂ 4-Piperazin-1-yl	NR¹ CH₂ Boc C₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ Boc C₂ 4-Piperazin-1-yl	NR¹ CH₂ Boc C₂ 4-Piperazin-1-y1 NR¹ CH₂ Boc C₂ 4-Piperazin-1-y1	NR¹ CH₂ Boc C₂ 4-Piperazin-1-y1 NR¹ CH₂ Boc C₂ 4-Piperazin-1-y1	NR¹ CH₂ Boc C₂ 4-Piperazin-1-y1 NR¹ CH₂ Boc C₂ 4-Piperazin-1-y1	NR¹ CH₂ Boc C₂ 4-Piperazin-1-y1 NR¹ CH₂ Boc C₂ 4-Piperazin-1-y1	NR¹ CH₂ Boc C₂ 4-Piperazin-1-y1 NR¹ CH₂ Boc C₂ 4-Piperazin-1-y1	NR¹ CH₂ Boc C₂ 4-Piperazin-1-y1 NR¹ CH₂ Boc C₂ 4-Piperazin-1-y1	NR¹ CH₂ Boc C₂ 4-Piperazin-1-y1 NR¹ CH₂ Boc C₂ 4-Piperazin-1-y1	NR¹ CH₂ Boc C₂ 4-Piperazin-1-y1 NR¹ CH₂ Ch₂ C₂ 4-Piperazin-1-y1	NR¹ CH₂ Boc C₂ 4-Piperazin-1-y1 NR¹ CH₂ Ch₂ C₂ 4-Piperazin-1-y1 NR¹ CH₂ Ch₃ C₂ C₂ <	NR¹ CH₂ Boc C₂ 4-Piperazin-1-y1 NR¹ CH₂ CG₂ 4-Piperazin-1-y1 NR¹ CH₂ CG₂ 4-Piperazin-1-y1 NR¹ CH	NR¹ CH₂ Boc C₂ 4-Piperazin-1-y1 NR¹ CH₂ Ch₃ 4-Piperazin-1-y1 NR¹ CH₂ CC₂ 4-Piperazin-1-y1 NR¹ CH₂ CC₂ 4-Piperazin-1-y1 NR¹ CH₂ C	NR¹ CH₂ Boc C₂ 4-Piperazin-1-y1 NR¹ CH₂ Ch₂ 4-Piperazin-1-y1 NR¹ CH₂ Ch₂ 4-Piperazin-1-y1 NR¹ CH₂ Ch₃ 4-Piperazin-1-y1 NR¹ CH₂ CC₂ 4-Piperazin-1-y1 NR¹ CH₂ CC₂

						_	_		_				_	_	_	_	_	_	~~
Pp. Hydro- chlorid																			
λr	5-Tetralin	4-Indan	2-OMe-Naphthalin	2-Me-1-Naphthalin	8-OMe-1-Naphthalin	4-Chinazolin	4-Chinolin	4-Isochinolin	2-Pyrimidin	2-tBu, 4-cF3-6-Pyri- midin	2-Pyridin	Ph	2-0ме-Рh	2-Me-Ph	2-C1-Ph	3-cn-ph	4-F-Ph	3-tBu, 5-CF3-Ph	5-Tetralin
æ.	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Pinerazin-1-vl
R ²																	•		
ď	C ₂	C ₂	C2	C ₂	ر3	C ₂	C ₂	C ₂	c ₂	ζ2	ر3	c ₂	C ₂	C ₂	² O	C ₂	² 2	c ₃	C
- R1	CH ₃ C=0	CH3C=0	Cit ₃ C=0	CH ₃ C=0	CH ₃ C=0	CH2 CH3C=0	CH ₂ CH ₃ C=0	CH ₃ C≈0	СН³С=0	CH ₂ CH ₃ C=0	СH₃С=0	Ph-C=0	Ph-C=0	Ph-C=0	Ph-C=0	Ph-C=0	Ph-C=0	0=D-4d	203. NR ¹ CH, Ph-C=O
74	CH2	CH2	CH2	GH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	GH2	CH2	CH2	CH2	CH2	Œ,	CH2	CH;
×	NR1	NR1	NR1	NR1	NRL	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR ²	NR1	NR1	NR1	NR^{1}	$ m NR^1$	NR1	NR1
Nr.	185.	186.	187.	188.	189.	190.	191.	192.	193.	194.	195.	196.	197.	198.	199.	200.	201.	202.	203.

	1		

		-	_	_	_	_	_	_	_		_		_				_	_	_
Fp. Hydro-	chlorid																		
Ar	4-Indan		2-OMe-1-Naphthalln	2-Me-1-Naphthalin	8-OMe-1-Naphthalin	4-Chinazolin	2-Chinazolin	1-Phthalazin	4-Chinolin	4-Isochinolin	2-Pyrimidin	2-tBu, 4-CF3-Pyrimidin	2-Pyridin	1-Naphthalin	1-Naphthalin	1-Naphthalín	1-Naphthalin	1-Naphthalin	5-Tetralin
æ	4-Piperazin-1-vl	4 95	4-Fiperazin-1-yi	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl
R2													٠						
A	C,		C2	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	ີບ
R1	Ph-C=0		rn-c=0	Ph-C=0	Ph−C=0	Ph-C=0	Ph-C=0	Ph-C=0	Ph-C=0	Ph-C=0	0= ጋ- ੫ਰ	о=ט-ча	o=ɔ-ua	i-C3	C2-Ph	С ₂ - (2-оме) - Ph	C3-(4-C1)Ph C2	C ₂ -(2-CF ₃)- Ph	H
*	ĞĦ;		2	CH2	CH2		CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	1
×	NR1		NK	NR1	NR1	NR1 CH2	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR ³	NR1	NR1 CH2
Nr.	204.			206.	207.	208.	209.	210.	211.	212.	213.	214.	215.	216.	217.	218.	219.	220.	221.

			_				_		_	_		_	_	·		,	,	_	_
1-Naphthalin	2-oxe-Ph	4-Isochinolin	2-Pyrimidin	2-OMe-Naphthalin	5-Tetralin	1-Naphthalin	4-Isochinolin	2-OMe-Naphthalin	5-Tetralin	1-Naphthalin	2-0Ke-Ph	4-Isochinolin	2-Pyrimidin	2-OMe-Naphthalin	5-Tetralin	1-Napthalin	2-OMe-Ph	4-Isochinolin	2-Pyrimidin
4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl
																	* 1		
C ₃	c ₃	c ₃	C ₃	c ₃	Çĵ	c ₃	c ₃	c ₃	C ₃	c ₃	c ₃	c ₃	c 3	c ₃	່ຍວ	c ₃	c ₃	ເລ	ະວ
	н	н	H	н	CH2-Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	Ме	Me	Ме	Ме	Же	Me	Вос	Вос	рос	Вос	Boc
CH2	-	CH2	1	₹	CH2	CH2	CH2	CH2	CH1	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH ₂	CH2	
NR1	NR1	NR1		NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NK1	NR1	NR1	MR^{1}	$^{ m NR}^{ m I}$	NR1	NR1	NR
222.	223.	224.	225.	226.	227.	228.	229.	230.	231.	232.	233.	234.	235.	236.	237.	238.	239.	240.	241. NR ¹ CH ₂
	NR ¹ CH ₂ H C ₃ 4-Piperazin-1-yl	NR¹ CH₂ H C₃ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ H C₃ 4-Piperazin-1-yl	NR¹ CH₂ H C₃ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ H C₃ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ H C₃ 4-Piperazin-1-y¹	NR¹ CH₂ H C₃ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ H C₃ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ C₃ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ C₃ 4-Piperazin-1-y¹	NR1 CH2 H C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 H C3 4-Piperazin-1-y1	NR¹ CH₂ H C₃ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂ CH₂ CH₂ NR¹ CH₂ CH₂ CH₂ CH₂	NR¹ CH2 H C3 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH2 CH2-Ph C3 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH2 CH2-Ph C3 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH2 CH2-Ph C3 4-Piperazin-1-yl	NR1 CH2 H C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-Ph C3 4-Piperazin-1-y1	NR1 CH2 H C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-Ph C3 4-Piperazin-1-y1	NR1 CH2 H C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-Ph C3 4-Piperazin-1-y1	NR1 CH2 H C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-Ph C3 4-Piperazin-1-y1 NR2 CH2 CH2-Ph C3 4-Piperazin-1-y1 NR3 CH2 CH2-Ph C3 4-Piperazin-1-y1	NR1 CH2 H C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-Ph C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH3 C3 4-Piperazin-1-y1 NR2 CH3 C3 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH3 C3 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH3 C4-Piperazin-1-y1 NR4 CH3 C4-Piperazin-1-y1 NR5 CH2 CA-Piperazin-1-y1 NR6 CG3 CA-Piperazin-1-y1 NR7 CH2 CG3 CA-Piperazin-1-y1 NR6 CG4 CG4 CG4-Piperazin-1-y1 <td>NR1 CH2 H C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-Ph C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 C3 4-Piperazin-1-y1 NR2 CH3 C3 4-Piperazin-1-y1 NR3 CH2 C3 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 C3 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CA 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CA 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CA 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CA 4-Piperazin-1-y1 NR4</td> <td>NR1 CH2 H C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-Ph C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 C3 4-Piperazin-1-y1 NR2 CH3 C3 4-Piperazin-1-y1 NR3 CH2 C3 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 C3 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CA 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CA 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CA 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CA 4-Piperazin-1-y1 NR4</td> <td>NR1 CH2 H C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-Ph C3 4-Piperazin-1-y1 NR2 CH2 CH2 C4-Piperazin-1-y1 NR3 CH2 CG 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CG C3 4-Piperazin-1-y1 NR4 <th< td=""><td>NR1 CH2 H C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-Ph C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-Ph C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-Ph C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH3 C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH3 C3 4-Piperazin-1-y1 NR2 CH3 C3 4-Piperazin-1-y1 NR3 CH3 C3 C4-Piperazin-1-y1 NR4 CH3</td><td>NR1 CH2 H C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-Ph C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 C3 4-Piperazin-1-y1 NR2 CH2 C3 4-Piperazin-1-y1 NR3 CH2 C3 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CG3 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CG3 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CG3 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CG3 4-Piperazin-1-y1 NR4<td>NR¹ CH₂ H C₃ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₃ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₃ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₃ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Ch₂ C₃ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ C₃ C₃ C₁-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Ch₂ C₃ C₁-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Ch₂ C₃ C₁-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Ch₂ C₁-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Ch₂ C₁-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Ch₂ C₁-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Ch₂ Ch₂ Ch₂-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂</td><td>NR1 CH2 H C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-Ph C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 Me C3 4-Piperazin-1-y1 NR2 CH2 Me C3 4-Piperazin-1-y1 NR3 CH2 Me C3 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 Me C3 4-Piperazin-1-y1 <tr< td=""></tr<></td></td></th<></td>	NR1 CH2 H C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-Ph C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 C3 4-Piperazin-1-y1 NR2 CH3 C3 4-Piperazin-1-y1 NR3 CH2 C3 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 C3 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CA 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CA 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CA 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CA 4-Piperazin-1-y1 NR4	NR1 CH2 H C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-Ph C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 C3 4-Piperazin-1-y1 NR2 CH3 C3 4-Piperazin-1-y1 NR3 CH2 C3 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 C3 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CA 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CA 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CA 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CA 4-Piperazin-1-y1 NR4	NR1 CH2 H C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-Ph C3 4-Piperazin-1-y1 NR2 CH2 CH2 C4-Piperazin-1-y1 NR3 CH2 CG 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CG C3 4-Piperazin-1-y1 NR4 <th< td=""><td>NR1 CH2 H C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-Ph C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-Ph C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-Ph C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH3 C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH3 C3 4-Piperazin-1-y1 NR2 CH3 C3 4-Piperazin-1-y1 NR3 CH3 C3 C4-Piperazin-1-y1 NR4 CH3</td><td>NR1 CH2 H C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-Ph C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 C3 4-Piperazin-1-y1 NR2 CH2 C3 4-Piperazin-1-y1 NR3 CH2 C3 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CG3 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CG3 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CG3 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CG3 4-Piperazin-1-y1 NR4<td>NR¹ CH₂ H C₃ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₃ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₃ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₃ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Ch₂ C₃ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ C₃ C₃ C₁-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Ch₂ C₃ C₁-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Ch₂ C₃ C₁-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Ch₂ C₁-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Ch₂ C₁-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Ch₂ C₁-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Ch₂ Ch₂ Ch₂-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂</td><td>NR1 CH2 H C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-Ph C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 Me C3 4-Piperazin-1-y1 NR2 CH2 Me C3 4-Piperazin-1-y1 NR3 CH2 Me C3 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 Me C3 4-Piperazin-1-y1 <tr< td=""></tr<></td></td></th<>	NR1 CH2 H C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-Ph C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-Ph C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-Ph C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH3 C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH3 C3 4-Piperazin-1-y1 NR2 CH3 C3 4-Piperazin-1-y1 NR3 CH3 C3 C4-Piperazin-1-y1 NR4 CH3	NR1 CH2 H C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-Ph C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 C3 4-Piperazin-1-y1 NR2 CH2 C3 4-Piperazin-1-y1 NR3 CH2 C3 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CG3 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CG3 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CG3 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CG3 4-Piperazin-1-y1 NR4 <td>NR¹ CH₂ H C₃ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₃ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₃ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₃ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Ch₂ C₃ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ C₃ C₃ C₁-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Ch₂ C₃ C₁-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Ch₂ C₃ C₁-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Ch₂ C₁-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Ch₂ C₁-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Ch₂ C₁-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Ch₂ Ch₂ Ch₂-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂</td> <td>NR1 CH2 H C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-Ph C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 Me C3 4-Piperazin-1-y1 NR2 CH2 Me C3 4-Piperazin-1-y1 NR3 CH2 Me C3 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 Me C3 4-Piperazin-1-y1 <tr< td=""></tr<></td>	NR¹ CH₂ H C₃ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₃ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₃ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-Ph C₃ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Ch₂ C₃ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ C₃ C₃ C₁-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Ch₂ C₃ C₁-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Ch₂ C₃ C₁-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Ch₂ C₁-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Ch₂ C₁-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Ch₂ C₁-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ Ch₂ Ch₂ Ch₂-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂	NR1 CH2 H C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-Ph C3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 Me C3 4-Piperazin-1-y1 NR2 CH2 Me C3 4-Piperazin-1-y1 NR3 CH2 Me C3 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 Me C3 4-Piperazin-1-y1 <tr< td=""></tr<>

4	•		

						_	_		_		_		_	_	_	_	_	_	_	-
Fp. Hydro- chlorid																				
AĽ	2-OMe-Naphthalin	5-Tetralin	1-Naphthalin	2-OMe-Ph	4-Isochinolin	2-Pyrimidin	2-OMe-Naphthalin	5-Tetralin	1-Napthalin	2-OMe-Ph	4-Isochinolin	2-Pyrimidin	2-OMe-Naphthalin	5-Tetralin	1-Naphthaiin	2-OMe-Ph	4-Isochinolin	2-Pyrimidin	2-OMe-Naphthalin	5-Tetralin
В	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-y1	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-vl									
R ²																				
4	C ³	င်ဒ	cĵ	c ₃	c ₃	C3	c ₃	င်ဒ	ر _ئ	C3	C ₃	C ₃	C ₃	C ₂	C ₂	C2	ເລ	C ₂	c ₂	C,
R1	Вос	CH3-C=0	CH3-C=0	CH3-C=0	CH3-C=0	CH3-C=0	Ph-C=0	Ph-C=0	Ph-C=0	0=2-4d	0+0-√4d	Ph-C=O	0=D-4d	н	н	н	н	н	Н	Ме
¥	гнэ	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	3	CH2	CH2		CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CHD	GH2	GH2	CH2	÷
×	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1				NR1	NR1	NR^1	NRI	NR.	NR1	NR1	NR ¹	NR1	NR1	NR1
Nr.	242.	243.	244.	245.	246.	247.	248. NR1	249. NR1	250. NR1	251. NR ¹ CH ₂	252.	253.	254.	255.	256.	257.	258.	259.	260.	261. NR ¹ CH, Me

Fp. Hydro- chlorid																				
λr	1-Naphthalin	2-OMe-Pi:	4-Isochinolin	2-Pyrimidin	2-OMe-Naphthalin	5-Tetralin	2-оме-Рh	4-Isochinolin	2-Pyrimidin	2-OMe-Naphthalin	5-Tetralin	1-Naphthalin	2-оме-Рh	4-Isochinolin	2-Pyrlmidin	2-OMe-Naphthalin	5-Tetralin	1-Naphthalin	2-оме-Рh	4-Tsochinolin
æ	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Pineridin-1-vl
R2																		*.		
æ	C ₂	C ₂	c ₂	C ₂	C ₂	c ₂	C ₂	C ₂	r ₂	C ₂	່ວ	Ç	C ₂	C2	C ₂	င်ဒ	C ₂	් ට	C2	ئ
R1	Me	Me	Me	Ме	Ме	CH2-Ph	CH ₂ -Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	CH ₃ C=0	CH ₃ C=0	274. NR ¹ CH ₂ . CH ₃ C=O	CH ₃ C=0	CH3C=0	CH ₃ C=0	Вос	Вос	Вос	Boc
*	CH2	CII)	CH2	CH2	CH2	7,50	GH2	£	ë ë	G.	G G	GH2	CH2.	Ğ#3	CH2	CH2	CH2	GH2		ŧ
×	NR1	NR1	NR1	NR1	Ι'''	NR1			NR1	NR1			NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR ¹ CH ₂	281. NR ¹ CH ² Boc
Nr.	262.	263.	264.	265. NR ¹ CH ₂	266. NR1	267.	268. NR1	269. NR1	270.	271. NR1	272. NR1	273. NR1	274.	375.	376.	277.	278.	279.	280.	281

1		r	
ı	۰	١	
۰	۱	•	

							_		,						
Fp. Hydro- chlorid															
ÄĽ	2-Pyrimidin	2-OMe-Naphthalin	5-Tetralin	1-Naphthalin	2-Offe-Ph	4-Isochinolin	2-Pyrimidin	2-OMe-Naphthalin	5-Tetralin	1-Naphthalin	2-OMe-Ph	4-Isochinolin	2-Pyrimidin	2-OMe-Naphthalin	5-Tetralin
æ	4-Piperidin-1-yl	4-Tetrahydro-1,2,3,6- 5-Tetralin pyridin-1-yl	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Tetrabydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-vl							
R2														,	
ď	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	22	C ₂	C ₂	22	c ₂	c ₂	C ₂	C ₂	C ₂	c ₂	25
R1	Вос	Вос	Ph-C=0	Ph-C=0	Ph-C=0	Ph-C=0	Ph-C=0	Ph-C=0	Н	н	н	н	н	н	Ме
¥	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2		GH2			CH2	CH2	CH2	CH2	CH2
×	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1 CH2	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1
	282.	283.	284.	285.	286.	287.	288.	289.	290. NR ¹ CH ₂	291. NR ¹ CH ₂	292.	293.	294.	295.	296. NR ¹ CH ₂

٠	J	5

			· · ·			_	_					
Fp. Hydro- chlorid												
Ar	1-Naphthalin	2-OMe-Ph	4-Isochinolin	2-Pyrimidin	2-OMe-Naphthalin	Tetralin	2-0Me-Ph	4-Isochinolin	2-Pyrimidin	2-OMe-Naphthalin	Tetralin	1-Naphthalin
В	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-y1	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Tetrahydro-									
R ²												·
¥	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C2	Cz	C ₂	C ₂				
R1	Ме	Ме	Ме	Ме	Ме	CH ₂ -Ph	CH2-Ph	CH ₂ CH ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ -Ph	CH2-Ph	Вос	Вос
Ķ	GH,	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	G.	CH2	GH2	CH2	CH2	
×	NR1	NR ¹ CH ₂										
Nr.	297.	298.	299.	300.	301.	302.	303.	304.	305.	306.	307.	308.

		۰	
ı	٠	١	
	٠		

							-				
2-OMe-Ph	4-Isochinolin	2-Pyrimidin	2-OMe-Naphthalin	Tetralin	1-Naphthalin	2-оме-рһ	4-Isochinolin	2-Pyrimidin	2-OMe-Naphthalin	Tetralin	1-Naphthalin
4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-y1	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Tetrahydro-
C ₂	C2	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	c ₂
Вос	Вос	Вос	Вос	сн₃с=0	сн ₃ с=0	CH ₃ C=0	CH ₃ C=0	CH3C=0	СН3С=0	Ph-C=0	Ph-C=0
CH2				CH2	CH2		CH2			CH2	
ž.	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	ZE	NR1	NR1	NR1	320. NR ¹ CH ₂
309.	310.	311.	312.	313.	314.	315.	316.	317.	318.	319.	20.
	NR ¹ CH ₂ Boc C ₂ 4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridln-1-yl	NR1 CH2 Boc C2 4-Tetrahydro- NR1 CH2 Boc 1,2,3,6-pyridln-1-yl C2 4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridln-1-yl	NR1 CH2 Boc C2 4-Tetrahydro- NR1 CH2 Boc C2 4-Tetrahydro- NR1 CH2 Boc C2 4-Tetrahydro- NR1 CH3 Boc C2 4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-y1 1,2,3,6-pyridin-1-y1 1,2,3,6-pyridin-1-y1	NR1 CH2 Boc C2 4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridln-1-y1 NR1 CH2 Boc C2 4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridln-1-y1 NR1 CH2 Boc C2 4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridln-1-y1 NR1 CH2 Boc C2 1,2,3,6-pyridln-1-y1 NR1 CH2 Boc C3 4-Tetrahydro-1-y1	NR1 CH2 Boc C2 4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridln-1-y1 NR1 CH2 Boc C2 1,2,3,6-pyridln-1-y1 NR1 CH2 Boc C2 4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridln-1-y1 NR1 CH2 Boc C2 1,2,3,6-pyridln-1-y1 NR1 CH2 C3 4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridln-1-y1 NR1 CH2 C3 4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridln-1-y1 NR2 CR2 1,2,3,6-pyridln-1-y1	NR1 CH2 Boc C2 4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridln-1-y1 NR1 CH2 Boc C2 4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridln-1-y1 NR1 CH2 Boc C2 4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridln-1-y1 NR1 CH2 C3 4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridln-1-y1 NR1 CH2 C4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridln-1-y1 NR2 CH3 C4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridln-1-y1 NR2 CH3 C4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridln-1-y1 NR2 CH3 CH3	NR1 CH2 Boc C2 4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridln-1-y1 NR1 CH3 Boc C2 4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridln-1-y1 NR1 CH2 Boc C2 1,2,3,6-pyridln-1-y1 NR1 CH2 Boc C2 1,2,3,6-pyridln-1-y1 NR1 CH2 CH3,C=0 C2 1,2,3,6-pyridln-1-y1 NR2 CH3 CH3,C=0 C3 4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridln-1-y1 NR2 CH3 CH3,C=0 C3 4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridln-1-y1 NR2 CH3 CH3,C=0 C3 4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridln-1-y1 NR2 CH3 C7 1,2,3,6-pyridln-1-y1 NR2 CH3,C=0 C3 4-Tetrahydro-1,2,1 1,2,3,6-pyridln-1-y1 1,2,3,6-pyridln-1-y1 1,2,3,6-pyridln-1-y1 1,2,3,6-pyridln-1-y1	NR1 CH2 Boc C2 4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-y1 NR1 CH3 Boc C2 1,2,3,6-pyridin-1-y1 NR1 CH3 Boc C2 1,2,3,6-pyridin-1-y1 NR1 CH2 Boc C2 1,2,3,6-pyridin-1-y1 NR1 CH3 CC3 4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-y1 NR3 CH3 CC3 4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-y1 NR4 CH3 CC4 4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-y1 NR5 CH3 CC4 4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-y1 NR5 CH3 CC4 4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-y1	NR1 CH2 Boc C2 4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-y1 NR1 CH3 Boc C2 1,2,3,6-pyridin-1-y1 NR1 CH3 Boc C2 1,2,3,6-pyridin-1-y1 NR1 CH3 CC2 1,2,3,6-pyridin-1-y1 NR1 CH3 CC3 4-Tetrahydro-1,2,3 NR2 CC3 4-Tetrahydro-1,2,3 NR3 CH3 CC3 4-Tetrahydro-1,2,3 NR4 CH3 CC3 1,2,3,6-pyridin-1,2,1 NR4 CH3 CC3 1,2,3,6-pyridin-1,2,1 NR4 CH3 CC4 1,2,3,6-pyridin-1,2,1 NR4 CH4 CH4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1,2,1 NR5 CC4 1,2,3,6-pyridin-1,2,1	NR1 CH2 Boc C2 4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-y1 NR1 CH3 Boc C2 4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-y1 NR1 CH3 Boc C2 4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-y1 NR1 CH3 CH3 CA-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-y1 NR1 CH3 CH3 CH3 NR1 CH3 CH3 CH3 CH3 CH3 CH3 CH3 NR2 CH3 CH3 CH3 NR2 CH3 CH3 CH3 NR3 CH3 CH3 CH3 CH3 CH3 CT3 CT3 NR3 CH3 CT3 CT3 NR4 CH3 CT4 CT4 NR4 CH3 CT4 CT4 NR4 CH3 CT4 CT4 NR4 CH4 CT4 CT4 NR4 CH4 CT4 CT4 NR4 CH4 CT4 CT4	NR1 CH2 Boc C2 4-Tetrahydro-1,21,6-Dyridln-1-y1 NR1 CH3 Boc C2 4-Tetrahydro-1,21,6-Dyridln-1-y1 NR1 CH3 Boc C2 4-Tetrahydro-1,21,1 NR1 CH3 C3 4-Tetrahydro-1,21,1 NR1 CH3 CH3,C=0 C2 4-Tetrahydro-1,21,1 NR1 CH3 CH3,C=0 C3 4-Tetrahydro-1,21,1 NR2 CH3 CH3,C=0 C3 4-Tetrahydro-1,21,1 NR2 CH3 CH3,C=0 C3 4-Tetrahydro-1,21,1 NR2 CH3 CC3 4-Tetrahydro-1,21,1 NR3 CH3 CC3 4-Tetrahydro-1,21,1 NR4 CH3 CC3 4-Tetrahydro-1,21,1 NR4 CH3 CC3 C3 C3 NR4 CH3 CC3 C3 C3 NR4 CH4 CH3 CC3 C3 NR4 CH4 CH4-Tetrahydro-1,21,21,21,21,21,21,21,21,21,21,21,21,21

					_	_	_	_	,		_			_			_
Fp. Hydro- chlorid																	
Ar	2-0Me-Ph	4-Isochinolin	2-Pyrimidin	2-OMe-Naphthalin	1-Naphthalin	2-OMe-Ph	2-OMe-1-Naphthalin	2-Pyrimidin	1-Naphthalin	2-оме-рһ	1-Naphthalin	2-0Me-Ph	1-Naphthalin	2-OMe-Ph	2-OMe-1-Naphthalin	1-Naphthalin	2-OMe-Ph
В	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Homopiperazin-1-yl	4-Homopiperazin-1-yl 2-OMe-Ph											
R ²																	
V	c ₂	ر2	² 0	رة	5 3	c ₂	C ₂	c ₃	င်ဒ	C ₂	C ₂	C ₃	C 3	C ₂	C ₃	င်း	່ວ
R.	Ph-C≈0	Ph-C=0	₽h-С=0	Ph-C=0	н	н	н	н	Не	Же	CH2-Ph	CH2-Ph	Вос	Вос	Вос	CH3-C=0	337. NR ¹ CH ₂ CH ₃ -C=0
>-	СН2	СН2	CH2		CH2		CH2	СН2	CH2		CH2						
×	NR1	NR1	NR1	NR1 CH2	NR1	NR1 CH2	NR1	NR1	NR1	NR1	NRL	NH1	NR1	NR1	NR1	NR ¹ CH ₂	NR1
Nr.	321.	322.	323.	324.	325.	326.	327.	328.	329.	330.	331.	332.	333.	334.	335.	336.	337.

Nr.	×	*	R1	κ.	R2	æ	Λr	Fp. Hydro-
								chlorid
338.	NR1	CH2	0=J-4d	င		4-Homopiperazin-1-yl	1-Naphthalin	
339.		NR1 CH2	Ph-C≖0	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	1-Оме-Рh	
340.	NR1	CH2	Ph-C=0	c ₂		4-Homopiperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
341.	NR1	ë ë	Н	CH2-C(CH2)-CH2		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
342.	NR1	CH2	н	CH2-C(CH2)-CH2		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
343.	NR1	CH2	н	CH2-C(CH2)-CH2		4-Piperidin-1-yl	1-Naphthalin	
344.	NR1	CH2	Ме	CH2-C(CH2)-CH2		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
345.	NR1	CH2	Ме	CH2-C(CH2)-CH2		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
346.	NR1	CH2	Же	CH2-C (CH2) -CH2		4-Homopiperazin-1-yl	1-Naphthalin	
347.	NR1	CH2	CH2-Ph	CH2-C (CH2) -CH2		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
348.	NR1	CH2	CH2-Ph	CH2-C(CH2)-CH2		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
349.	NR1	CH2	NR1 CH2 CH2-Ph	CH2-C(CH2)-CH2		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Naphthalin	
350.	NR1	CH2	Вос	CH2-C(CH2)-CH2		4-Piperazin-1-yl	2-Оме-Рh	
351.	NR1	CH2	Boc	CH2-C(CH2)-CH2		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
352.	NR1	CH2	Вос	CH2-C(CH2)-CH2		4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
353.	NR1	CH2	CH3-C=0	CH2-C (CH2) -CH2		4-Piperazin-1-yl	2-0Me-Ph	
354.	NR ₁	CH2	CH3-C=0	CH2-C (CH2) -CH2	•	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
355.	NR1	CH2	Ph-C=0	CH2-C (CH2) -CH2		4-Piperazin-1-yl	2-0Ke-Ph	
356.	356. NR1	CH2	CH ₂ Ph-C=0	CH2-C(CH2)-CH2		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	

ı	ı	ì		
١	٠	ı		

										_	_		_	_	_	_	_	_
2-OMe-Ph	1-Naphthalin	1-Naphthalin	2-0Me-Ph	1-Naphthalin	1-Naphthalin	1-Naphthalin	1-Naphthalin	2-OMe-Ph	1-Naphthalin	2-Pyrimidin	2-Оме-Рh	1-Naphthalin	2-0Me-Ph	1-Naphthalin	2-OMe-Ph	1-Naphthalin	1-Naphthalin	2-OMe-Ph
4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Homopiperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperazin-1-vl
																•	•	
СН2-С (ОН) -СН2	СН2-С (ОН) -СН2	СН2-С (ОН) -СН2	СН2-С (ОН) -СН2	СН2-С (ОН) -СН2	CH2-C(0H)-CH2	CH2-C(OH)-CH2	CH2-C(OH)-CH2	CH2-C(OH)-CH2	CH2-C (OH) -CH2	CH2-C(OH)-CH2	CH2-C(OH)-CH2	CH2-C(OH)-CH2	CH2-C(OH)-CH2	CH2-C(0H)-CH2	C2-N(Me)-C2	C2-N(Me)-C2	C2-N(Me)-C2	CN(Me)-C.
Н	Н	ж	Me	Н	н	CH2-Ph	CH2-Ph	Вос	Вос	Вос	CH3-C=0	CH3-C=0	o=2-ua	0=O-4d	н	н	н	Же
$\overline{}$	_		$\overline{}$			<u>2</u>		CH2			CH2	G.	CH2			CH2		÷
	NR2	$\overline{}$	$\overline{}$			NR.		NR1		NR1	NR1	NR1	NR1	NR	NR1	NR1	NR1	NR1
357.	358.	359.	360.	361.	362.	363.	364.	365.	366.	367.	368.	369.	370.	371.	372.	373.	374.	375. NR ¹ CH, Me
	NR ¹ CH ₂ H CH ₂ -C(OH)-CH ₂ 4-Piperazin-1-yl	NR ¹ CH ₂ H CH ₂ -C(OH)-CH ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ H CH ₂ -C(OH)-CH ₂ 4-Piperazin-1-yl	NR ¹ CH ₂ CH ₂ -C(OH) -CH ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ C(OH) -CH ₂ 4-Piperazin-1-yl NR ¹ CH ₂ C(OH) -CH ₂ 4-Piperazin-1-yl	NR¹ CH₂ H CH₂-C(OH)-CH₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ CH₂-C(OH)-CH₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ CH₂-C(OH)-CH₂ 4-Piperazin-1-yl NR¹ CH₂ CH₂-C(OH)-CH₂ 4-Piperazin-1-yl	NR¹ CH₂ H CH₂-C(OH) -CH₂ 4-Piperazin-1-y1 NR¹ CH₂ CH₂-C(OH) -CH₂ 4-Piperazin-1-y1	NR¹ CH₂ H CH₂-C(OH)-CH₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-C(OH)-CH₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-C(OH)-CH₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CH₂-C(OH)-CH₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CCC(OH)-CH₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CCC(OH)-CH₂ 4-Piperazin-1-y¹ NR¹ CH₂ CCC(OH)-CH₂ 4-Piperazin-1-y¹	NR¹ CH₂ H CH₂-C(OH)-CH₂ 4-Piperazin-1-y1 NR¹ CH₂ CH₂-C(OH)-CH₂ 4-Piperazin-1-y1	NR1 CH2 H CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR2 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR3 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1	NR1 CH2 H CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR2 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR3 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR3 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR3 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1	NR1 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR2 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR3 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1	NR1 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-yl NR2 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-yl NR3 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-yl NR4 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-yl NR4 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-yl NR4 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-yl	NR1 CH2 H CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR2 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR2 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1	NR1 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR2 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR3 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR3 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR3 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR4 <td>NR1 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR2 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR3 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR3 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR3 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 Boc CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 Boc CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 Boc CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CH2-C(OH)-CH2 <</td> <td>NR1 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CCCOH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CCCOH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CCOH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 Boc CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 Boc CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 Boc CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 <</td> <td>NR1 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-yl NR1 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-yl NR1 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-yl NR1 CH2 CCOCOCOCOCOCOCOCOCOCOCOCOCOCOCOCOCOCOC</td> <td>NR1 CH2 CH2<td>NR1 CH2 CH2 CH2 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 COH3 CCH3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CCOH3 CCH3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CCOH3 CCOH3 4-Piperazin-1-y1 NR2 CH2 CCOH3 CCOH3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CCOH3 CCOH3 CCOH3 CCOH3 CCOH3 CCOH3 CCOH3</td></td>	NR1 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR2 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR3 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR3 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR3 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 Boc CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 Boc CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 Boc CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR4 CH2 CH2-C(OH)-CH2 <	NR1 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CCCOH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CCCOH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CCOH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 Boc CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 Boc CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 Boc CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-y1 <	NR1 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-yl NR1 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-yl NR1 CH2 CH2-C(OH)-CH2 4-Piperazin-1-yl NR1 CH2 CCOCOCOCOCOCOCOCOCOCOCOCOCOCOCOCOCOCOC	NR1 CH2 CH2 <td>NR1 CH2 CH2 CH2 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 COH3 CCH3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CCOH3 CCH3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CCOH3 CCOH3 4-Piperazin-1-y1 NR2 CH2 CCOH3 CCOH3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CCOH3 CCOH3 CCOH3 CCOH3 CCOH3 CCOH3 CCOH3</td>	NR1 CH2 CH2 CH2 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 COH3 CCH3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CCOH3 CCH3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CCOH3 CCOH3 4-Piperazin-1-y1 NR2 CH2 CCOH3 CCOH3 4-Piperazin-1-y1 NR1 CH2 CCOH3 CCOH3 CCOH3 CCOH3 CCOH3 CCOH3 CCOH3

7

5			
10			
15			
20			
25			
30			
35			
40			
45			

									32							
Fp. Hydro- chlorid																
Ar	1-Naphthalin	1-Naphthalin	2-OMe-Ph	1-Naphthalin	1-Naphthalin	2-OMe-Ph	1-Naphthalin	2-Pyrimidin	2-OMe-Ph	1-Naphthalin	2-0Me-Ph	1-Naphthalin	2-OMe-Ph	1-Naphthalin	1-Naphthalin	2-OMe-Ph
æ	4-Piperazin-1-yl	4-Homopiperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-l-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperazin-1-yl
R2																
K	C2-N(Me)-C2	C2-N(Me)-C2	C2-N(Me)-C2	C2-N(Me)-C2	C2-N(Me)-C2	C2-N(Me)-C2	C2-N(Me)-C2	C2-N(Me)-C2	C2-N(Me)-C2	C2-N(Me)-C2	C2-N(Me)-C2	C2-N(Me)-C2	СН2-СН (СН3)- СН2	СН2-СН (СН3)- СН2	сн ₂ -сн (сн ₁) -	СН ₂ -СН (СН ₃)-
R1	Ме	Me	CH2-Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	Boc	вос	Вос	CH3-C=0	CH ₃ -C=0	Ph-C=0	Ph-C=0	Н	н	Н	Же
×	CH2	CH2	CH2	3	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CII2	CH2	2н2	CH2	CH2	391. NR ¹ CH ₂ Me
×	NR1	NR.1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR ²	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1
Nr.	376.	377.	378.	379.	380.	381.	382.	383.	384.	385.	386.	387.	388.	389.	390.	391.

1	0	

Nr.	×	Å	R1	Ą	R ²	8	λr	Fp. Hydro- chlorid
392.	NR2	CH2	Ме	СН ₂ -СН (СН ₃) - СН ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	i
393.	nr1	CH2	Me	СН ₂ -СН (СН ₃)-		4-Homopiperazin-1-yl	1-Naphthalin	
394.	NR1	CH2	CH2-Ph	Сн ₂ -сн (Сн ₃) - сн ₂		4-Piperazin-1-yl	2-0Me-Ph	
395.	NR1	CH2	CH2-Ph	СН2-СН (СН3)- СН2		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
396.	NR1	CH2	CH2-Ph	Сн ₂ Сн (СН ₃) - СН ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Naphthalin	
397.	NR1	CH2	Вос	CH2-CH (CH3)- CH2		4-Piperazin-1-yl	2-0Me-Ph	
398.	NR1	СН2	Вос	СН ₂ -СН (СН ₃)- СН ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
399.	MR1	CH2	Вос	СН ₂ -СН (СН ₃)- СН ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
400.	NR1	G	CH3-C=0	СН2-СН (СН3)- СН2		4-Piperazin-1-yl	2-оме-Рh	
401.	NR1	CH2	CH3-C=0	СН ₂ -СН (СН ₃) - СН ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
402.	NR1	CH2	Ph-C=0	СН ₂ -СН (СН ₃) - СН ₂	•	4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
403.	NR1	G.	CH ₂ Ph-C=0	СН ₂ -СН (СН ₃)-		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	

٠		ı	

Fp. Hydro- chlorid																				
УĽ	Ph	2-же-рћ	2-CN-Ph	2-c1-Ph	3-CF3-Ph	4-1C3-Ph	3-Me, 4-Me-Ph	5-Tetralin	4-Indan	1-Naphthalin	2-OMe-1-Naphthalin	2-Me-1-Naphthalin	8-OMe-1-Naphthalin	2-Chinazolin	1-Phthalazin	4-Chinolin	4-Isochinolin	2-Pyrimidin	2-Pyridin	2-OMo-ph
es.	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	A-Dinorpain-1-11
R ²																		·.		
æ	C ₂	c ₂	ر2	C ₂	C ₂	c ₂	င်ဒ	c ₂	C ₂	C ₂	c ₂	C ₂	c ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C 3	C ₂	ć
R1	CH2-Ph	ча- ^z нЭ	ud-tho	ud-⁵H⊃	CH2-Ph	ua-₹HD	CH2-Ph	CH2-Ph	ua-5HO	ча-гнэ	CH2-Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	H
>+	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR^{1}	
×	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	СН2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	423 CH, NR1
Nr.	404.	405.	406.	407.	408.	409.	410.	411.	412.	413.	414.	415.	416.	417. CH2	418.	419.	420.	421.	422.	423

ı	Ľ	
Š		

Hydro- chlorid			
3-tBu-Ph 5-Tetralin	2-f-rn 3-tBu-ph 5-Tetralin 1-Naphthalin 2-OMe-1-Naphthalin 2-Me-1-Naphthalin 1-Isochinolin 2-Ph-4-Chinazolin	3-tBu-Ph 5-Tetralin 1-Naphthalin 2-OMe-1-Naphthalin 2-Me-1-Naphthalin 1-Isochinolin 2-Ph-4-Chinazolin 2-Ph-4-Chinazolin 2-OMe-Ph 1-Naphthalin 2-Me-1-Naphthalin 2-We-1-Naphthalin 2-We-1-Naphthalin	3-th-rn 3-th-ph 5-Tetralin 1-Naphthalin 2-OMe-1-Naphthalin 1-Isochinolin 2-Ph-4-Chinazolin 2-OMe-Ph 1-Naphthalin 2-We-1-Naphthalin 2-We-1-Naphthalin 2-We-1-Naphthalin 2-OWe-Ph 1-Naphthalin 2-OWe-Ph 1-Naphthalin
4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl
4-Pinara	4-Piperaz 4-Piperaz 4-Piperaz 4-Piperaz 4-Piperaz	4-Piperaz 4-Piperaz 4-Piperaz 4-Piperaz 4-Piperaz 4-Piperaz 4-Piperaz	4-Piperaz 4-Piperaz 4-Piperaz 4-Piperaz 4-Piperaz 4-Piperaz 4-Piperaz 4-Piperaz 4-Piperaz 4-Piperaz
4-	4 4 4	4 4 4 4 4 4 4	4 4 4 4 4 4 4 4 4 4
	\$2 \$2 \$2 \$3		
			0=0 0=0
	NR1 H NR1 H NR1 H		
•	GH2 CH2 CH2 CH2 CH2 CH2 CH2 CH2 CH2 CH2 C		
┰			429. (429. (430. (431. (435. (

						Po.
Y R1 A R2	«		R2	a	Ar	Hydro- chlorid
NR ¹ H C ₃	C)	· Co		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
NR ¹ Me C ₃	[C]	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
NR1 Me C3	C3	[£] O		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
NR ¹ Boc C ₃	C³	t _D		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
NR ¹ Boc C ₃	C ₃	c ₃		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
NR ¹ CH ₃ C=0 C ₃		[[] 2		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
NR ¹ CH ₃ C=0 C ₃		c ₃		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
NR1 Phc=0 C ₃		c ₃		4-Piperazin-1-yl	2-оме-рћ	
NR1 PhC=0 C3		c ₃		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
NR ¹ CH ₂ -Ph C ₂ -N(Me)-C ₂		C2-N(Me)-C2		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
NR ¹ H C ₂ -N(Me)-C ₂	C2-N(Me)-C2	C2-N(Me)-C2		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
NR^1 Me C_2-N (Me)- C_2	C2-N(Me)-C2	C2-N(Me)-C2		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
NR ¹ Boc C ₂ -N(Me)-C ₂	$C_2-N(Me)-C_2$	C2-N(Me)-C2		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
NR1 CH2-Ph CH2-C(CH2)-CH2		CH2-C(CH2)-CH2		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
CH ₂ NR ¹ H CH ₂ -C (CH ₂) -CH ₂	CH2-C(CH2)-CH2	CH2-C(CH2)-CH2		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
NR ¹ Me CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂	CH2-C(CH2)-CH2	СН2-С (СН2) -СН2		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
NR ¹ Boc CH ₂ -C (CH ₂) -CH ₂	CH2-C(CH2)-CH2	CH2-C(CH2)-CH2		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
461. CH ₂ NR ¹ CH ₂ -Ph CH ₂ -CH(OH)-	CH ₂ -CH (OH) -			4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	

5									37										
J	Pp. Hydro- chlorid																		
10														п					
15	Ar	1-Naphthalin	1-Naphthalin	1-Naphthalin	1-Naphthalin	1-Naphthalin	1-Naphthalin	1-Naphthalin	5-Tetralin	1-Naphthalin	2-0Me-Ph	4-Isochinolin	2-Pyrimidin	2-OMe-Napthalin	5-Tetralin	1-Naphthalin	2-OMe-Ph	4-Isochinolin	2-Pyrimidin
20																			
25	æ	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-y1	4-Piperidin-1-y1	4-Piperidin-1-yl						
30	R2	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	7	7	P	7	7	4	4	4
35	¥	CH ₂ -CH (OH)- CH ₂	СН ₂ -СН (ОН) - СН ₂	Сн ₂ -Сн (он) - Сн ₂	CH2-CH (CH3) CH2	СН2-СН (СН3)СН2	СН2-СН (СН3)СН2	СН2-СН (СН3)СН2	c ₂	C ₂	C 3	C ₂	င်ဒ	C ₂	C ₂				
40	R1	Ħ	Ме	Вос	CH2-Ph	æ	Ме	Boc	CH2-Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	CH2-Ph	н	н	Н	н	æ
45	Ā	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR^{1}	NR1	NR1	1 R 1	NR1	${\tt NR}^1$	NR1						
	×	CH2	CH2	CH2	CH2	£	CH2	£	₹	GH2	÷	Ű	Ë	CH2	GH2	Ë	5	ŧ	CH2
50	Nr.	462.	463.	464.	465.	466.	467.	468.	469.	470.	471.	473.	473.	474.	475.	476.	477.	478.	479.

ì		
٦		

	1	· · · ·		Ι	Т		1	Γ			Ι	1	1	1	Π
Pp. Hydro- chlorid															
Ar	2-OMe-Napthalin	2-OMe-Ph	1-Naphthalin	2-Pyrimidin	2-0Me-Ph	1-Naphthalin	2-ONe-Pi.	1-Naphthalin	5-Tetralin	1-Naphthalin	2-0Me-Ph	4-Isochinolin	2-Pyrimidin	2-OMe-Naphthalin	1-Nachthalin
£	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Tetrahydro-
R2															
K	C ₂	င်ဒ	C ₂	င်	C ₂	င်၁	င်၁	C ₂	c ₂	c ₂	c ₂	C ₂	ζ2	ر5	c ₂
R1	н	Ме	Me	Me	CH ₃ -C=0	СН3-С=0	Ph-C=0	0=⊃-ųa	ua-²HO	NR1 CH2-Ph	NR1 CH2-Ph	CH2-Ph	CH1-Ph	CH2-Ph	н
7	NR1	NR.1	NR1	NR1	IRN	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1
×	CH2	£.	Ğ₩	CH2	∄	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2
Ŋŗ.	480.	481.	482.	483.	484.	485.	486.	487.	488.	489.	490.	491.	492.	493.	494.

4Û

Nr.	×	*	R1	æ	R2	æ	Ar	Pp. Hydro- chlorid
495. CH ₂ NR ¹	CH2	NR1	Ме	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Naphthalin	
496. CH ₂ NR ¹ BOC	CH2	NR1		ر3		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Naphthalin	
497.	CH2	NR1	497. CH ₂ NR ¹ CH ₃ -C=0	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Naphthalin	
498.	СН2	NR1	498. CH ₂ NR ¹ Ph-C=0	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Naphthalin	
499.	CH2	NR1	499. CH2 NR ¹ CH2-Ph	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl 1-Naphthalin	1-Naphthalin	
500.	CH ₂ NR ¹	NR1	н	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl 1-Naphthalin	1-Naphthalin	
501.	CH2	CH ₂ NR ¹	Ме	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl 1-Naphthalin	1-Naphthalin	
502. CH ₂ NR ¹ Boc	CH2	NR1		C ₂		4-Homopiperazin-1-yl 1-Naphthalin	1-Naphthalin	

10

15

In DE 19746612.5 werden 2-substituierte 1,2-Benzisothiazol-Derivate der Formel I beschrieben,

$$\begin{array}{c|c}
R^3 & R^1 \\
\hline
R^2 & \\
\hline
R^4 & SO_2 & A - B - Ar
\end{array}$$

10

worin

R1, R2 unabhängig voneinander für (C1-6) Alkyl stehen,

20

15 R³, R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-6) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, OH, O-(C₁-6)-Alkyl verzweigt oder unverzweigt, F, C1, Br, I, Trifluormethyl, NR⁵R6, CO₂R7, Nitro, Cyano, Pyrrol, für einen Phenylalkyl C₁-C₄ Rest, der seinerseits am Aromaten durch F, C1, Br, I, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Cyano oder Nitro substituiert sein kann,

25

 R^5 , R^6 unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_{1-6}) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, COPh, CO₂tBu, CO-(C_{1-4})-Alkyl oder zusammen für einen 5- oder 6-gliedrigen Ring, der gegebenenfalls 25 ein zweites N enthält (z. B. Piperazin) stehen,

30

 $\ensuremath{\text{R}}^{7}$ für Wasserstoff und (C1-6) Alkyl verzweigt oder unverzweigt steht,

35

30 A für verzweigtes oder unverzweigtes (C_{1-10}) -Alkylen oder geradkettiges oder verzweigtes (C_{2-10}) -Alkylen steht, das wenigstens eine Gruppe 2 umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR⁷, Cyclopropyl, CHOH, einer Doppel- oder einer Dreifachbindung,

40

35 B für 4-Piperidin, 4-Tetrahydro-1,2,3,6 pyridin, 4-Piperazin und die entsprechenden um eine Methylengruppe vergrößerten Ringverbindungen steht, wobei die Verknüpfung zu A über ein N-Atom von B erfolgt und

45

40 Ar für Phenyl, das gegebenenfalls durch (C_{1-6}) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, O- (C_{1-6}) -Alkyl verzweigt oder unverzweigt, OR, F, Cl, Br, I, Trifluormethyl, NR⁵R⁶, CO₂R⁷, Cyano oder Phenyl substituiert ist, Tetralin, Indan, höherkondensierte Aromaten wie Naphthalin, das gegebenenfalls durch (C_{1-4}) Alkyl oder $O(C_{1-4})$

50

45 Alkyl substituiert ist, Anthracen oder 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen mit 1 bis 2 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter 0 und N, die noch mit weiteren

WO 00/41697

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

PCT/EP99/10275

41

aromatischen Resten anelliert sein können, beispielsweise Chinolin, Isochinolin, Phthalazin, Indol und Chinazolin, das seinerseits wieder mit Phenyl substituiert sein kann,

5 steht sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

Diese Verbindungen der Formel I lassen sich herstellen, indem man eine Verbindung der Formel II

10 R³ R¹ R² II

in der R¹ bis R⁴ und A die oben angegebene Bedeutung haben und Q für eine abspaltbare Gruppe (z. B. Cl, Br, I, Alkansulfonyloxy oder Arylsulfonyloxy) steht, mit einem sekundären Amin der Formel III,

20 K-B-Ar III

worin B und Ar die oben angegebene Bedeutung haben, in an sich bekannter Weise umsetzt und die so erhaltene Verbindung gegebe-25 nenfalls in das Säureadditionssalz einer physiologisch verträglichen Säure überführt. Es ist ebenfalls möglich, eine Verbindung der Formel IV

35 mit einer Verbindung der Formel V

in an sich bekannter Weise umzusetzen. Eine weitere Synthese-40 variante stellt die Verknüpfung einer Verbindung der Formel VI

Q-A-B-Ar

45 $\begin{array}{c|c}
R^3 & R^1 \\
R^2 & VI \\
R & SO_2 & A — CHO
\end{array}$

WO 00/41697 PCT/EP99/10275

42

mit einer Verbindung der Formel III durch eine an sich bekannte 5 reduktive Aminierung dar. Die Synthese von Verbindungen der Formel III kann erfolgen durch 5. Verknüpfung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII 10 $W-B^1$ (VII) wobei B1 für Piperazin oder Homopiperazin und W für Wasser-10 stoff oder eine der üblichen Aminoschutzgruppen (wie z.B. Boc 15 oder Cbz) steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII P-Ar (VIII), 15 20 wobei P für B(OH)2, SnR3, OTf, Br, Cl, oder I und R für C1-C4-Alkyl steht, in bekannter Weise umsetzt; oder 20 6. die Verknüpfung von Verbindungen der allgemeinen Formel IX 25 W-B2-P1 (IX) wobei B2 für 4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin und die entsprechenden um eine Methylengruppe vergrößerten Ringverbindungen 25 30 und P1 für Cl. Br. I, SnR3 - wobei R für C1-C4-Alkyl steht - , OTf steht mit einer Verbindung der allgemeinen Formel X P-Ar (X) 30 35 wobei W, P und Ar jeweils die oben genannte Bedeutung besitzen und die Umsetzungen nach bekannten Verfahren erfolgen, wie z.B. beschrieben in S.L. Buchwald et al. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 7215 35 J.F. Hartwig et al. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 3604 40 J.K. Stille et al. Angew. Chem. 1986, 98, 504 S.L. Buchwald et al. Angew. Chem. 1995, 107, 1456 oder J.F. J.F. Hartwig et al. J.Am. Chem. Soc 1996, 118, 7217 oder J.F.Hartwig et al. J.Org. Chem. 1997, 62, 1268 40 S.L. Buchwald et al. J.Org. Chem. 1997, 62, 1264 und dort 45 zitierte Literatur oder S.L. Buchwald et al J.Am. Chem. Soc 1997, 119, 6054 J.K. Stille, Angew. Chem. 1986, 98, 504 oder J.K.Stille et al. J.Org.Chem.1990, 55, 3014. M. Pereyre et al. "Tin in Organic Synthesis", Butterworth 45 50 1987; oder

5	7.	Reduktion von Ver	bindungen der allgeme	inen Formel (XI)
			W-B ² -Ar	(XI)
10	5		angegebene Bedeutung allgemeinen Formel XI	
			W-B3-Ar	(XII)
15	10	worin B ³ für in 1 entsprechenden um verbindungen steh	,4-Stellung verknüpfte eine Methylengruppe ' t; oder	e Piperidine und die vergrößerten Ring-
	8. 15	die Cyclisierung	von Verbindungen der a	allgemeinen Formel XIII
20			$W-N-(C_2H_4Q)_2$	(XIII),
	20		oben beschriebene Bed der allgemeinen Forme	deutung besitzen, mit 1 XIV
25	20		NH ₂ -Ar	(XIV),
		wobei Ar die oben der allgemeinen F	ormel XV	esitzt, zu Verbindungen
30	25		W-B1-Ar	(xv)
35	ber 30 la: Dt Cor	nötigten Substanzen ssen sich gemäß den . Verl. der Wiss. 19	993 odef A. R. Katritz yclic Chemistry Pergan	/ sind bekannt oder (z. B. Organikum Barth
40			der so nach 1. bis 4. Chutzgruppen hergestel	
			H-B-Ar	(III)
45		den Verbindungen de rbindungen der Forme	er Formel V erfolgt du el XVI	arch Verknüpfung mit
			Q-A-Q'	(XVI),
50		oei Q und Q' für Abç dingungen.	yangsgruppen stehen, u	unter an sich bekannten

WO 00/41697 PCT/EP99/10275

5	benötigten Substanzen der Formel II, IV, VI und der allgemeinen Formel P-Ar, NH ₂ -Ar, W-B ¹ bzw. W-B ² -P ¹ sind bekannt oder lassen sich gemäß den in der Literatur beschriebenen Herstellverfahren 5 aus analogen Edukten synthetisieren (z.B. B. Schulze, K. Illgen
10	J. prakt. Chem. 1997, 339, 1 oder K. Auer, E. Hungerbühler, R. W. Lang Chimia 1990, 44, 120 oder A. Yokoo et al. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1956, 29, 631 oder L. Börjeson et al. Acta Chem. Chem. 1991, 45, 621 oder Organikum Barth Dt. Verl. der Wiss. 1993 oder A. R.
15	10 Katritzky, C. W. Rees (ed.) Comprehensive Heterocyclic Chemistry Pergamon Press oder The Chemistry of Heterocyclic Compounds J. Wiley & Sons Inc. NY und der dort jeweils zitienten Literatur).
	Beispiel 1
20	3,3-Dimethyl-2-[3-(4-tetralin-5-yl-pipera-zin-1-yl)prop-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid
	Herstellung der Ausgangsmaterialien
25	a) 3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid
30	Die Herstellung dieser Verbindung erfolgte in literaturbekannter Weise (K. Auer, E. Hungerbühler, R. W. Lang Chimia 1990, 44, 25 120). Analog wurden 3,3-Diethyl-2,3-dihydro-1,2-benziso-thiazol-1,1-dioxid (Fp.: 174°C) und 3,3-Dimethyl-6-nitro-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 187°C) erhalten.
35	b) 2-(3-Chlorprop-1-y1)-3,3-dimethy1-2,3-dihydro-1,2-benziso-thiazol-1,1-dioxid
	Man legte eine Lösung von 5.9 g (3 mmol) 3,3-Dimethyl-2,3-di- hydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid in 150 ml DMF bei Raumtempe-
40	ratur vor und erhitzte nach der Zugabe von 3.7 g (3.3 mmol) 35 Kalium-t-butylat unter Stickstoff auf 80°C. Es wurden dann schnell 14.2 g (9 mmol) 1-Brom-3-chlorpropan zugegeben und 30 min bei 100°C gerührt. Nach dem Eingießen in Eiswasser etherte man aus, wusch die organischen Phasen mit Wasser, trocknete mit Natrium-
45	sulfat und engte anschließend ein, so daß das Produkt kristallin 40 ausfiel und abgesaugt werden konnte. Man erhielt 6.7 g (82 %) Substanz. Fp.: 107°C.
	In analoger Weise wurden 2-(3-Chlorprop-1-y1)-3,3-diethy1-2,3-di-hydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 70°C), 2-(3-Chlor-
50	45 prop-1-yl)-3,3-dimethyl-6-nitro-2,3-dihydro-1,2-benziso-
•	thiazol-1,1-dioxid (Fp.: 146°C), 2-(2-Chlor- ethyl)-3,3-diethyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid

5

(Ö1), 2-(2-Chlorethyl)-4-chlor-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1,2-benz-isothiazol-1,1-dioxid (Ö1), 2-(3-Chlor-2-methylen-prop-1-yl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 115°C) und 2-(3-Chlorprop-1-yl)-3,3-dimethyl-6-nitro-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 146°C) erhalten.

10

c) 1-Tetralin-5-yl-piperazin

15

Man erhitzte 14.7 g (0.1 mol) 5-Aminotetralin mit 18 g (0.11 mol)

10 Bis(G-chlorethyl)aminhydrochlorid in 300 ml n-Butanol 48 h unter
Rückfluß, fügte nach dem Abkühlen 5.4 g Natriumcarbonat hinzu und
erhitzte nochmals 20 h unter Rückfluß. Durch Abkühlen entstehender Niederschlag wurde abgesaugt, in Wasser aufgenommen und mit
2N Natriumhydroxidlösung versetzt. Man extrahierte die wässrige

20

15 Phase mit Essigester, wusch mit Wasser, trocknete über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. 10.7 g (50 %) des Produktes konnten so als Öl isoliert werden.

-

4-Piperazin-1-yl-isochinolin

25

Es wurden 4.51 g (21.7 mmol) 4-Bromisochinolin, 4.65 g (25.0 mmol) Piperazin-N-carbonsāure-t-butylester, 0.1 g (0.11 mmol) Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium, 0.11 g (0.18 mmol) 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl und

30

25 2.92 g (30.4 mmol) Natrium-t-butylat in 50 ml Toluol zusammengegeben und 2 h bei 75°C gerührt. Man gab die Reaktionsmischung auf Eis/Kochsalz, extrahierte mit Essigester, trocknete die organische Phase über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das Produkt kristallisierte aus,

35

30 wurde abgesaugt und mit Pentan gewaschen. Man erhielt 5.5 g (81 %) des Boc-geschützten Piperazins (Fp.: 111°C). Es wurden 5.2 g (16.6 mmol) dieser Substanz in 17 ml Dichlormethan aufgenommen und bei 0°C langsam mit 17 ml (0.22 mol) Trifluoressigsäure versetzt. Man ließ 4 h bei 0°C rühren, goß auf Eiswasser und

40

35 extrahierte mit Dichlormethan. Die wässrige Phase wurde filtriert, alkalisch eingestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und dem weitgehenden Entfernen des Lösungsmittels verdünnte man mit Diethylether und fällte das Hydrochlorid mit etherischer Salzsäure. Man erhielt 3.2 g 40 (67 %) des Produktes. (Pp.: 293°C).

45

In Analogie zu den beiden beschriebenen Verfahren wurden die folgenden Verbindungen hergestellt: 1-Naphth-1-yl-diazepan (85°C, Hydrochlorid), 1-Naphth-1-ylmethyl-piperazin (Öl),

50

45 4-Piperazin-1-yl-indan (Öl), 1-Naphth-1-yl-piperazin (82°C), 4-Chlor-1-piperazin-1-yl-phthalazin (205°C, Zers.) und

PCT/EP99/10275 WO 00/41697

46

4-Piperazin-1-yl-chinazolin (320°C, Hydrochlorid). Weitere 5 Derivate waren kommerziell erhältlich. Herstellung des Endproduktes 2u einer Lösung von 1.64 g (6.0 mmol) 2-(3-Chlor-10 prop-1-yl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid in 40 ml DMF wurden 1.1 g (5.2 mmol) 1-Tetralin-5-yl-piperazin, 1.5 ml Triethylamin und eine Spur Kaliumiodid gegeben. Nach vier-10 stündiger Reaktion bei 100°C goß man die Reaktionsmischung auf Eiswasser und saugte den entstehenden Niederschlag ab. Die Reini-15 gung erfolgte durch Umkristallisation aus Isopropanol und man erhielt 1 g (43 %) des Produktes (Fp.: 140°C). 15 NMR: CDC13 δ 7.8 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.5 (dd, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.1 (dd, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 3.4 (t, 2H), 3.0-2.5 (m, 20 14H), 2.1 (tt, 2H), 1.8-1.7 (m, 4H), 1.5 (s, 6H) ppm. Es wurden in analoger Weise die folgenden Verbindungen erhalten: 20 Beispiel 2: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-(2-phenylchinazo-25 lin-4-yl)-piperazin-1-yl)prop-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 269°C, Hydrochlorid). 25 Beispiel 3: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-chinolin-2-yl-piperazin-1-y1)prop-1-y1]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid 30 (Fp.: 63°C). Beispiel 4: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-naphth-1-yl-1,4-diaze-30 pan-1-yl)prop-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid 35 (Fp.: 126°C, Hydrochlorid). Beispiel 5: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-(4-chlorphthalazin-1-yl)-piperazin-1-yl)eth-1-yl)-2,3-dihydro-1,2-benziso-35 thiazol-1,1-dioxid (Fp.: 190°C). 40 Beispiel 6: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-naphth-1-yl-piperazin-1-y1)-2-methylenprop-1-y1]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 193°C). Beispiel 7: 3,3-Dimethyl-2-[2-(4-chinazolin-4-yl-pipera-45 zin-1-yl)eth-1-yl]-2.3-dihydro-1.2-benzisothiazol-1.1-dioxid (Fp.: 178°C, Hydrochlorid).

45

55

WO 00/41697 . PCT/EP99/10275

Beispiel 8: 3,3-Dimethyl-2-[2-(4-naphth-1-yl-pipera-5 zin-1-yl)eth-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 282°C, Hydrochlorid). 5 Beispiel 9: 3,3-Dimethyl-2-(2-(4-isochinolin-4-yl)-piperazin-1-yl)eth-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benziso-10 thiazol-1,1-dioxid (Fp.: 243°C, Hydrochlorid). Beispiel 10: 3,3-Diethyl-2-{2-(4-naphth-1-yl-pipera-10 zin-1-yl)eth-1-yl}-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Öl). 15 Beispiel 11: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-naphth-1-yl-piperazin-1-yl)prop-1-yl}-6-pyrrol-1-yl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 269°C, Hydrochlorid). Der Pyrrolring wurde durch Umsetzung von 20 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-naphth-1-yl-piperazin-1-yl)prop-1-yl}-6-amino-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid mit 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran in Eisessig 20 bei 100°C (1h) in 86 % Ausbeute aufgebaut. 25 Beispiel 12: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-naphth-1-yl-piperazin-1-yl)prop-1-yl]-6-benzoylamido-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 127°C). 25 30 Beispiel 13: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-naphth-1-yl-piperazin-1-yl)prop-1-yl]-6-nitro-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1, 1-dioxid (Fp.: 203°C). 30 Beispiel 14: 3,3-Dimethyl-2-[2-(4-(2,3-dimethylphenyl)-piperazin-1-yl)eth-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benziso-35 thiazol-1, 1-dioxid (Fp.: 291°C, Hydrochlorid). Beispiel 15: 3,3-Dimethyl-2-[2-(4-indan-4-yl-pipera-35 zin-1-yl)eth-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid 40 (Fp.: 271°C, Hydrochlorid). Beispiel 16: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-(4-chlornaphth-1-y1)-piperazin-1-y1)prop-1-y1]-2.3-dihydro-1,2-benziso-40 thiazol-1,1-dioxid (Fp.: 151°C). 45 Beispiel 17: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)prop-1-yl)-2, 3-dihydro-1, 2-benzisothiazol-1, 1-dioxid (Fp.: 263°C, Hydrochlorid).

55

	WO 00/	41697 . PCT/EP99/10275
•		48
5	phe	spiel 18: 3,3-Dimethyl-2-[2-(4-(4-methoxy-nyl)-piperazin-1-yl)eth-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benziso-azol-1,1-dioxid (Fp.: 207°C, Hydrochlorid).
10	phe	spiel 19: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-(2-methoxy-nyl)-piperazin-1-yl)-2-hydroxy-prop-1-yl]-2,3-di-ro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 160°C).
15	10 zin	spiel 20: 3,3-Diethyl-2-[3-(4-naphth-1-yl-pipera- -1-yl)prop-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid .: 179°C).
	phe	spiel 21: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-(2,5-dimethyl-nyl)-piperazin-1-yl)prop-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benziso-azol-1,1-dioxid (Fp.: 218°C, Hydrochlorid).
20	phe	spiel 22: 3,3-Dimethyl-2-[2-(4-(2-cyano- nyl)-piperazin-1-yl)-eth-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benziso- nzol-1,1-dioxid (Fp.: 228°C, Hydrochlorid).
25	Bei: zin	spiel 23: 3,3-Dimethyl-2-(2-(4-naphth-1-yl-pipera- -1-yl)eth-1-yl]-4-chlor-2,3-dihydro-1,2-benziso- azol-1,1-dioxid
30		stellung der Ausgangsmaterialien
	a) 30	4-Chlor-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1,2-benziso-thiazol-1,1-dioxid. Die Herstellung dieser Verbindung erfolgte analog zu Beispiel 1 a). Ausbeute 7.8 g (70 %). (Fp.: 121°C)
35	b)	2-(2,2-Diethoxyeth-1-yl)-4-chlor-3,3-dimethyl-2,3-di-hydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid
40	35	7.7 g (33 mmol) 4-Chlor-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1,2-benzisc thiazol-1,1-dioxid, 8.25 ml (55 mmol) Bromacetaldehyddiethy- lacetal und 7.0 g Kaliumcarbonat wurden in 100 ml trockenem DMF aufgenommen und 5 h bei 120°C gerührt. Nach dem Eingieße der Reaktionsmischung in Eiswasser extrahierte man mit Essig
45	40	ester, wusch die organische Phase mit Wasser und trocknete über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt so 7.5 g (65 %) des Produktes als Öl.

45 c) 2-(2-0xoeth-1-yl)-4-chlor-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1,2-benz-

isothiazol-1,1-dioxid

55

7.5 g (21.5 mmol) 2-(2,2-Diethoxyeth-1-yl)-4-chlor-3,3-di-methyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid und 25 ml konz. Salzsäure wurden in 25 ml Wasser und 150 ml THF aufgenommen und 1.5 H bei 40°C gerührt. Man neutralisierte die Reaktionsmischung mit Natronlauge, etherte aus, trocknete die organische Phase über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Es konnten so 5.8 g (98 %) des Produktes als Öl isoliert werden.

10

10 Herstellung des Endproduktes

15

Man legte 1.5 g (5.5 mmol) des Aldehydes 24 c), 1.06 g (5 mmol)
Naphthylpiperazin (hergestellt analog zu Beispiel 1 c)) und
0.42 g (7 mmol) Eisessig in 50 ml Ethanol vor, rührte 30 min bei
15 Raumtemperatur und gab dann langsam 0.5 g (8 mmol) Natriumcyanoborhydrid dazu. Nachdem die Reaktionsmischung 2 h bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde sie auf eine Eis/Kochsalz-Mi-

20

schung gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Durch Trocknung mit Natriumsulfat, Abdestillation des Lösungsmittels und an20 schließender Umkristallisation aus Ethanol erhielt man 0.9 g

25

(39 %) farblose Kristalle (Fp.: 156°C).

NMR:CDCl₃ δ = 8.3 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.6 - 7.3

30

(m, 6H), 7.1 (d, 1H), 3.5 (t, 2H), 3.2 (m, 4H), 3.0 - 2.8 25 (m, 6H), 1.8 (s, 6H) ppm.

Beispiel 24

Herstellung von 3,3-Dimethyl-2-[2-(4-naphth-l-yl-tetrahy30 dro-1,2,3,6-pyridin-l-yl)-eth-l-yl] 2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid

35

Synthese der Ausgangsmaterialien

40

35 a) N-Boc-4-(Trifluormethansulfonyloxy)-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin

45

Eine Lösung von 13.2 g (0.13 mol) Diisopropylamin in 200 ml THF wurde bei -78°C mit 100 ml nBuLi (1.6M in Hexan) deprotoniert und 40 nach 30 Minuten bei dieser Temperatur 20.0 g (0.1 mol) des in

0 nach 30 Minuten bei dieser Temperatur 20.0 g (0.1 mol) des in 50 ml THF gelösten N-Boc-piperidon zugetropft. Nach weiteren drei Stunden bei -78°C gab man eine Lösung von 39.3 g(0.11 mol) N,N,-Bistrifluormethansulfonyl-anilin in 50 ml THF zu und ließ über Nacht auf Raumtemperatur kommen. Zur Aufarbeitung versetzte

50

45 man mit Wasser, extrahierte mit Ether, wusch die organischen Phasen mit NaHCO3-Lösung und Wasser, trocknete über Natriumsulfat und engte das Lösungsmittel ein. Das Rohprodukt wurde mittels

Flashchromatographie (Kieselgel, Laufmittel Heptan/Essigester = 5 3/1) gereinigt. Ausbeute: 20.2g (60% d.Th.) ¹H-NMR: (270MHz, CDC13) $\delta = 1.4$ (s, 9H); 2.4(m, 2H); 3.6 (t, 2H); 5 4.1 (m, 2H); 5.8 (m, 1H)ppm. 10 b) N-Boc-4-Naphth-1-yl-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin 14.7g (44.4 mmol) der vorstehend beschriebenen Verbindung gelöst 10 in 115 ml Dimethoxyethan wurden nacheinander 22 ml 2M Natriumcar-15 bonat-Lösung, 7.63 g(44.4 mmol) Naphthyl-1-boron-säure, 4.13 g (97.6 mmol) Lithiumchlorid, 0.85 g (4.44 mmol) Kupfer(I) jodid und 2.1 g(1.77 mmol) Tetrakistriphenyl-palladium zugesetzt und 4h zum Sieden erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde unter Zusatz von wässriger 15 Ammoniak-Lösung mit Wasser und Essigsäureethylester extraktiv aufgearbeitet, über Natriumsulfat getrocknet und den nach Evapo-20 ration des Lösungsmittels erhaltene Rückstand mittels Flashchromatographie (Kieselgel, Laufmittel Heptan/Essigester = 4/1) aufgereinigt. 20 Ausbeute: 8.2 g(57% d.Th.) 25 $^{1}H-NMR$ (270 MHz, CDCl3): $\delta = 1.4$ (s, 9H); 2.5 (m, 2H); 3.7(t, 2H); 4.1 (m, 2H); 5.8 (m, 1H); 7.2-7.5(m, 3H); 7.3-8.0 (m, 3H) ppm. 4-Naphth-1-yl-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin 25 30 7.84 g (25.3 mmol) N-Boc-4-Naphth-1-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin wurden über Nacht mit 200 ml etherischer Salzsäure bei Raumtemperatur gerührt, das ausgefallene Produkt abfiltriert und getrock-30 Ausbeute: 5.5 g (88% d.Th). 35 d) Darstellung der Endverbindung 1.0 g (4.1 mmol) der vorstehend beschriebenen Verbindung 24c ge-35 löst in 20 ml Methanol wurde in Gegenwart von 2.22 g(16.8 mmol) 40 Zink(II)chlorid zunächst mit 1.27g (5.3 mmol) des unter Beispiel 23c beschriebenen Aldehydes und mit 0.5g (8.14 mmol) Natriumcyanoborhydrid versetzt. Nach 16h bei Raumtemperatur arbeitete man wie beschrieben auf und reinigte das erhaltene Rohprodukt 40 chromatographisch (Kieselgel, Laufmittel Dichlormethan/Methanol = 45 97/3). Durch Fällung des Salzes mit etherischer Salzsäurelösung erhielt man einen weißen Feststoff. Ausbeute: 0.9 g (47% d.Th.) ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d6): $\delta = 1.6$ (m, 6H); 2.6 (m, 1H); 3.1 (m, 45 lH); 3.4-3.6 (m, 6H); 4.0-4.2 (m, 2H); 5.8 (sbr, 1H); 7.6-8.0 (m, 50 7H); 8.2 (d, 1H); 12.0 (s, 1H) ppm.

5

Beispiel 25

Herstellung von 3,3-Dimethyl-2-[2-(4-naphth-1-yl-piperidin-1-yl)-eth-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid

10

a) 4-Naphth-1-yl-piperidin

._

3.7g(15.3mmol) 4-Naphth-1-yl-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin gelöst in Methanol wurden unter Zugabe von 0.8 g Palladium auf Kohlenstoff

15

10 mit Wasserstoff bei Raumtemperatur über 48h hydriert. Man filtrierte vom Katalysator ab, engte das Lösungsmittel ein. Ausbeute: 1.8 g (56% d.Th.)

¹H-NMR (270MHz, CDC13) δ = 1.6-1.8 (m, 2H); 2.0 (m, 2H); 2.9 (dt, 2H); 3.3 (d, 2H); 3.5 (tt, 1H); 7.4-7.6 (m, 4H); 7.7 (d, 1H); 7.9 15 (d, 1H); 8.1 (d, 1H) ppm.

20

Darstellung der Endverbindung

25

Eine Lösung von 1.5 g (7.1 mmol) des Amins 25a in 20 ml Methanol 20 wurde zunächst mit 3.8 g (28.4 mmol) Zinkchlorid und 2,21 g (9.2 mmol) des unter Beispiel 23 c beschriebenen in 15 ml Methanol gelösten Aldehydes versetzt und dann portionsweise 0.89 g (14.2 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben. Nach sechs Stunden

Rühren wurde vom Ungelösten abfiltriert, die Mutterlauge einge25 engt und mit Essigester aufgenommen. Man wusch die organische Phase mit Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung, trocknete über Natrium-sulfat, filtrierte und erhielt beim Einengen ein gelbliches Öl.

30

Ausbeute: 2.2 g (65% d.Th)

40 gerufenen Folgeerkrankungen, eignen.

35

30 ^{1}H -NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 1.7-1.9 (m, 8H); 2.0 (m, 2H); 2.7-3.0 (m, 4H); 3.2 (m, 2H); 3.5 (m, 1H); 3.7 (t, 2H); 7.1 (d, 1H); 7.3-7.7 (m, 9H); 8.2 (d, 1H) ppm.

40

In der folgenden Tabelle sind weitere bevorzugte erfindungsgemäße 35 Verbindungen der Formel I aufgeführt.

zur Herstellung von Medikamenten zur Prophylaxe und Therapie von Neurodegeneration, Hirntrauma und von zerebraler Ischämie, insbesondere Schlaganfall, bzw. den durch diese Krankheiten hervor-

45

Eine erfindungsgemäße Verwendung betrifft auch die Neuroprotektion.

50

45 Die Herstellung dieser Verbindungen ist in den eingangs erwähnten Patentschriften beschrieben.

WO 00/41697 PCT/EP99/10275

0 00/41037	•	FC [/EF33/102/3

52 5 Die Herrichtung als Medikament erfolgt mit einer Verbindung der Formel I oder deren pharmakologisch verträglichem Säureadditionssalz als Wirkstoff zusammen mit üblichen Träger- und Verdünnungs-10 Die erfindungsgemäße Verwendung kann in üblicher Weise oral oder parenteral, intravenös oder intramuskulär erfolgen. Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten 10 sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die 15 tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 1 und 100 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und zwischen 0.1 und 10 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe. 15 Die Medikamente können in gebräuchlichen galenischen Appli-20 kationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit 20 den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füll-25 stoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließreguliermitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et. al: 25 Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). 30 Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff. normalerweise in einer Menge von 1 bis 99 Gew.-%. 30 35

35 40

40

45

55

	τ .		~		_		_		_	-	
Fp. MS 1H-NMR	178°C (HC1)	181°C (HC1)	>250°C (HC1)	135°C (HCL)	128°C	172°C	138°C	124°C	190°C (HC1)	275°C (HC1)	265°C (HCI)
Ar	9-Anthracen	2-OMe-1-Naphthalin	1-Naphthalin	2-Pyridin	3-CH3-2-Pyridin	2-Ph-4-Chinazolin	3-CF3-2-Pyridin	2-Pyrimidin	4-C1-1-Phthalazin	5-Tetralin	3-CP ₃ -Ph
В	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl
A	c ₂	C ₂	C2	C ₂	² 2	C_2	្វ	c ₂	S	2	C ₂
R7	/	_	,	/	1		,	/	_	_	
R6	/	,	/	/	/	/	,	/	\	,	
RS	,	,	,	,	/	,	,	/	,	,	/
R4	H	н	Н	н	н	н	н	н	н	н	Н
я _]	H	н	н	Н	н	н	Н	н	н	н	н
R1/R2 R3	Ме	Me	Me	Me	Жe	Me	Me	Ме	Же	Же	Же
Nr	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36

5	
10	
15	

Nr	R1/R2 R3	R3	R4	R5	<u>к</u> е	R7	(A)	ď	200	En Me ly spen
								1	1	Jun-u- Cu -di
37	Же	н	н	_	\	_	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-N02-Ph	152°C
38	Же	н	н	\	\	_	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Me-Ph	
39	Ме	н	H		,		స	4-Piperazin-1-yl	2-OH-Ph	
40	Ме	н	Н	_		_	S	4-Piperazin-1-yl	2-Br-Ph	
41	Me	H	н	_	,		2	4-Piperazin-1-yl	2-CF3-Ph	
42	Ме	н	н	/	,	\	ပိ	4-Piperazin-1-yl	2-0Et-Ph	
43	Ме	н	н	Me	Же	_	ζ,	4-Piperazin-1-yl	2-NR5R6-Ph	
44	Me	н	н	/	/	_	్ర	4-Piperazin-1-yl	2-0(n-C4)-Ph	
45	Me	н	н		,	_	2	4-Piperazin-1-yl	2-P-Ph	
46	Me	н	н	/	,	_	ပီ	4-Piperazin-1-yl	2-0xe-ph	
47	Ме	н	н	/	/	,	ບິວ	4-Piperazin-1-yl	2-C1-Ph	
48	Ме	н	н	/	/	Ħ	ပီ	4-Piperazin-1-yl	2-CO2R7-Ph	
49	Ме	Н	н	_	,	Me	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-CO2R7-Ph	
50	Ме	н	н	Ħ	н		ర	4-Piperazin-1-yl	2-NR5R6-Ph	
51	Me	н	H	n-C3	n-C3	_	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-NR5R6-Ph	
52	Me	н	н	i-C3	i-C3	_	ပီ	4-Piperazin-1-yl	2-NR5R6-Ph	
53	Ме	н	н	_	_		ပ်	4-Piperazin-1-yl	2-I-Ph	
54	Же	н	н	/		1-C3	ហ	4-Piperazin-1-yl	2-CO2R7-Ph	
55	Ме	н	н	/	/	\	ζ,	4-Piperazin-1-yl	Ph	
56	Ме	н	н	_	\	\	Ç2	4-Piperazin-1-yl	2-Et-Ph	
	Ме	н	Ħ	,	\			S	C ₂ 4-Piperazin-1-yl	Г

_		_				$\overline{}$	$\overline{}$	T	1	. –		1 "		ł	1	ı			1	í
Гр. и Ѕ ¹ н−имр																				
Fp.			•																	
Ar	2-iC ₃ -Ph	4a-4a-E	3-cBu-Ph	3-Et-Ph	3-CO ₂ R ⁷ -Ph	3-I-Ph	3-C1-Ph	3-Br-Ph	3-F-Ph	3-0H-Ph	3-C02R7-Ph	3-NR5R6-Ph	3-NR5R6-Ph	3-NR5R6-Ph	3-CN-Ph	3-OMe-Ph	3-NO ₂ -Ph	3-0Et-Ph	3-0(n-C ₅)Ph	4-ph-ph
В	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Pinerazin-1-vl
æ	Ç,	ၓ၁	ပီ	C ₂	C ₂	25	Ç3	ပီ	ပ်	ပ်	C ₂	C2	č 5	C ₂	C2	C2	ζ ₂	2	ပီ	ځ
R7		,		/	Et		\	,	\	,	н	,	/	,	/	,	\	_	,	,
Кб	,		Ĺ	,	,	_	_		,	,	,	H	¥e	1-C3	_	/	\	_		,
R5			Ĺ		\	\		\	\	\		н	Me	1-C3	\		\	\	\	,
R4	E	H	l =	H	Ħ	H	Ħ	Н	Н	н	н	н	н	Ħ	н	н	н	Ħ	н	ļ
	H	E	E	H	×	H	H	H	н	н	H	×	н	H	æ	Ħ	H	н	н	ı
R1/R2 R3	Me	Же	Же	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Ме	Же	Me	¥e	Me	æ	Me	Же	Æ	Me	Ma
Nr	57	28	59	09	61	62	63	64	65	99	29	89	69	70	71	72	73	74	75	7,6

	ì	

÷

Fp. MS 1H-NMP				,															
ž.																			
Ar	4-iC ₃ -Ph	4-nC ₃ -Ph	4-nCe-Ph	44-I-p	4-4-4	4-Br-Ph	4-C1-Ph	4-0H-Ph	4-CN-Ph	4-CF3-Ph	4-NO2-Ph	4-NR5R6-Ph	4-NR5R6-Ph	4-NR5R6-Ph	4-NR5R6-Ph	4-CO2R7-Ph	4-C02R7-Ph	4-CO2R7-Ph	4-OEt-Ph
æ	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl
A	S	S	25	ű	²	ű	ű	25	C2	Ç3	ر2	C2	C ₂	C2	25	ű	S ₂	25	ζ ₂
R7	Ţ	Ť	Ţ	Ţ			Ĺ								\	H	Жe	n-Cs C2	
	\uparrow	Ì	Ì	Ì	Ì								Me	n-C.	配				
RS R6	1	<u> </u>	}	<u> </u>	Ì	Ì	-	Ì	Ì	Ì	Ì	н	Me	n-C4	Me	Ì	Ì	Ì	Ţ
	1	Ì	Ì	Ì	Ì	Ì	Ì	Ì	Ì	Ì	Ì					E		H	E
₽ <u>₩</u>	=	F	Ξ	×	H	H	H	٥	X	Ξ	۳	Ξ	H	H	표	Γ	E		
R1/R2 R3	=	E	=	Ħ	H	Ξ	H	E	۳	=	H	E	=	Ħ	Ξ	프	H	Ħ	×
R1/.	¥ ¥	æ	£	æ Æ	Æ	Æ	Α̈́e	ž	Me	Ę.	Жe	Ä	문	ž	웊	꾶	ğ	믲	ě
ž	77	78	79	8	81	82	8	84	82	86	82	88	68	96	16	25	23	24	95

۰	ī	

N- D1	01/02 03	0.3	24	50	99	,	_	0	-	10 M
		:	:		:	:	:)		
ξ Š	Γ	H	H	_	_		23	4-Piperazin-1-yl	3-C1,4-Me-Ph	
옷		Ħ	Ħ				C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-CN, 6-CN-Ph	
꽃		н	H	\		_	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Me, 6-Me-Ph	
Жe		H	н		`	\	ర	4-Piperazin-1-yl	2-NO ₂ , 4-CF ₃ -Ph	
Жe		н	н	\		_	Ç	4-Piperazin-1-yl	3-C1, 4-C1-Ph	
Же		н	н	\	_	_	ភ	4-Piperazin-1-yl	2-Et, 3-Et-Ph	
Мс		н	н	H	Ħ	,	చ	4-Piperazin-1-yl	2-NR5R6, 4-C1-Ph	
Жe		н	н	H	Н	_	S.	4-Piperazin-1-yl	2-NR5R6, 4-Me-Ph	
Me	6	н	н	Me	Me	,	C2	4-Piperazin-1-yl	2-NR5R6, 4-C1-Ph	
Ме	41	Н	н	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-Me, 4-Me-Ph	
Же	6	Н	н	/	/	/	C2	4-Piperazin-1-yl	3-c1,5-c1-Ph	
Me	0	н	н	/	/	,	C2	4-Piperazin-1-yl	2-0Me, 4-0Me-Ph	
Me	61	н	Н	,	,	,	C2	4-Piperazin-1-yl	3-tBu, 5-tBu-Ph	
Ме	4	н	н	/	/	/	ပီ	4-Piperazin-1-yl	3-tBu, 5-CF3-Ph	
Me	0)	н	н	`	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-OMe, 5-C1-Ph	
Me		н	н	,	,	,	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-OMe, 5-OMe-Ph	
Me	61	н	H	/	/	/	ζ,	4-Piperazin-1-yl	2-OMe, 5-Ph-Ph	
Жe	61	Н	н	,	,	_	ű	4-Piperazin-1-yl	2-0Me, 4-0Me-Ph	
Жe		н	н	/	/	/	C_2	4-Piperazin-1-yl	3-CF3, 4-C1-Ph	
Жe	61	н	Н	_	_	_	ပ်	4-Piperazin-1-vl	2-NO. 4-CF1. 5-NOPh	

•	1		
۰	,		

ž	101/02 103	6	24	ςά	92	2,4	_	ď	Pr	EN MG IH-MMD
<u> </u>	<u> </u>	4	<u> </u>	<u>: </u>	<u> </u>	:	:	1	!	
117	Же	H	H	Ξ	×	_	ឫ	4-Piperazin-1-yl	2-NR5R6, 4-Me, 5-C1-Ph	
118	Же	н	н	_	,	,	ပ္	4-Piperazin-1-yl	2-OMe, 3-Ci, 5-Cl-Ph	
119	Же	н	Ħ		_	_	ပိ	4-Piperazin-1-yl	2-OMe, 4-NO2, 5-Me-Ph	
120	Же	н	н	_	/		C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-OMe, 4-Cl, 5-Me-Ph	
121	Же	н	H	_	,		C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Me, 4-Cl, 5-CP3-Ph	
122	Ме	н	н	_	/		C2	4-Piperazin-1-yl	1-retralin	
123	Me	н	н	,	/	_	<u>ن</u>	4-Piperazin-1-yl	1-Indan	
124	Me	н	н	_	<u>\</u>	_	ర	4-Piperazin-1-yl	2-OMe-1-Naphthalin	
125	МС	н	н	_	,	_	ပီ	4-Piperazin-1-yl	2-OEt-1-Naphthalin	
126	Me	Н	н	,	,)	ပ်	4-Piperazin-1-yl	2-Me-1-Naphthalin	
127	Me	н	н	,	,	_	25	4-Piperazin-1-yl	2-Et-1-Naphthalin	
128	Me	н	н	_	/	,	25	4-Piperazin-1-yl	8-CMe-1-Naphthalin	
129	Ме	н	н		,	,	స	4-Piperazin-1-yl	8-Me-1-Naphthalin	
130	Ме	н	н	,	/	,	c ₂	4-Piperazin-1-yl	9-Anthracen	
131	Ме	н	н	/	/	_	2 5	4-Piperazin-1-yl	3-Indol	
132	Me	н	н	,	,		72	4-Piperazin-1-yl	2-Chinazolin	
133	Мe	н	н	,	<i>'</i>	,	ζ2	4-Piperazin-1-yl	2-Chinoxalin	
134	Ие	Н	н	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Phthalazin	
135	Ме	Н	н	,	/	/	C2	4-Piperazin-1-yl	2-Chinolin	
136 Ke	Me	Ξ	7		`		ئ	14-1-ningraphid-1	14-00142	

Pp. MS 4H-NMP																				
g.														gin	din alin	din	din alin	din alin	din alin	din alia
	5-Chinolin		1-Isochinolin	1-Isochinolin 8-Isochinolin	1-Isochinolin 8-Isochinolin 7-Benzofuran	1-Isochinolin 8-Isochinolin 7-Benzofuran 3-2H-Chromen	1-Isochinolin 8-Isochinolin 7-Benzofuran 3-2H-Chromen 5-Chroman	1-Isochinolin 8-Isochinolin 7-Benzofuran 3-2H-Chromen 5-Chroman	1-Isochinolin 8-Isochinolin 7-Benzofuran 3-ZH-Chromen 5-Chroman 8-Chroman 2-Pyrimidin	1-Isochinolin 8-Isochinolin 7-Benzofuran 3-2H-Chromen 5-Chroman 8-Chroman 7-Pyrimidin 4-Pyrimidin	1-Isochinolin 8-Isochinolin 7-Benzofuran 3-2H-Chromen 5-Chroman 8-Chroman 2-Pyrimidin 4-Pyrimidin 2-Pyrazin	1-Isochinolin 8-Isochinolin 7-Benzofuran 3-2H-Chromen 5-Chroman 8-Chroman 4-Pyrimidin 4-Pyrimidin 2-Pyrazin 3-Isoxazol	1-Isochinolin 8-Isochinolin 7-Benzofuran 3-ZH-Chromen 5-Chroman 8-Chroman 2-Pyrimidin 4-Pyrimidin 2-Pyrazin 3-Isoxazol 3-Pyrrol	1-Isochinolin 8-Isochinolin 7-Benzofuran 3-2H-Chroman 8-Chroman 8-Chroman 7-Pyrimidin 2-Pyrimidin 2-Pyrazin 3-Isoxazol 3-Isoxazol 6-iCj-4-Pyrimidin	1-Isochinolin 8-Isochinolin 7-Benzofuran 3-2H-Chromen 5-Chroman 8-Chroman 2-Pyrimidin 2-Pyrimidin 2-Pyrazin 3-Isoxazol 3-Isoxazol 3-Pyrrol 6-iC3-4-Pyrimidin 7-OMe-1-Naphthalin	1-Isochinolin 8-Isochinolin 7-Benzofuran 3-2H-Chromen 5-Chroman 8-Chroman 2-Pyrimidin 4-Pyrimidin 4-Pyrimidin 3-Isoxazol 3-Isoxazol 3-Fyrrol 6-iCy-4-Pyrimidi 7-OME-1-Naphthal	1-Isochinolin 8-Isochinolin 7-Benzofuran 3-2H-Chroman 5-Chroman 2-Pyrimidin 4-Pyrimidin 2-Pyrazin 3-Isoxazol 3-Pyrrol 6-iC ₃ -4-Pyrimidi 7-OMe-1-Naphthal 2-Me-Ph	1-Isochinolin 8-Isochinolin 7-Benzofuran 3-2H-Chromen 5-Chroman 8-Chroman 2-Pyrimidin 4-Pyrimidin 2-Pyrimidin 3-Pyrazin 3-Isoxazol 3-Pyrrol 6-iC ₃ -4-Pyrimidi 7-OMe-1-Naphthal 2-Me-1-Naphthal 2-Me-1-Pyrimidi 2-Me-1-Naphthal	1-Isochinolin 8-Isochinolin 7-Benzofuran 3-2H-Chromen 5-Chroman 8-Chroman 2-Pyrimidin 4-Pyrimidin 2-Pyrazin 3-Isoxazol 3-Isoxazol 3-Pyrrol 6-iC3-4-Pyrimidi 7-OMe-1-Naphthal 2-Ne-Ph 2-OH-Ph 2-OH-Ph 2-CF3-Ph	1-Isochinolin 8-Isochinolin 7-Benzofuran 3-2H-Chromen 5-Chroman 8-Chroman 2-Pyrimidin 4-Pyrimidin 2-Pyrazin 3-Isoxazol 3-Isoxazol 3-Pyrrol 6-iC3-4-Pyrimidi 7-OMe-1-Naphthal 2-Me-Ph 2-OH-Ph 2-OH-Ph 2-OH-Ph 2-OH-Ph 2-OH-Ph 2-OH-Ph 2-OE-Ph
			İ																	
4-Piperazin-1-vl	1 111111111111111111	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl		4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl 4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl 4-Piperidin-1-yl 4-Piperidin-1-yl	4-Piperazin-1-yl 4-Piperidin-1-yl 4-Piperidin-1-yl 4-Piperidin-1-yl 4-Piperidin-1-yl 4-Piperidin-1-yl	4-Piperazin-1-yl 4-Piperidin-1-yl 4-Piperidin-1-yl 4-Piperidin-1-yl 4-Piperidin-1-yl 4-Piperidin-1-yl 4-Piperidin-1-yl
		C ₂ 4-Pi	Г	İ																
(,	,	/ C2	C2 /	/ C2		/ C2	\ \ \ \	0 0 0	2 2 2 7	2 2 2 2 2	2 2 2 2 2	2 2 2 2 2 2 2		0 0 0 0 0 0 0 0 0						
	_	/	`	,	Ŀ	,														
_		/	_	,	Ŀ	_														
	н	н	н	н	a		H	н	ж	H H H	н			H H H H H H H H H H H H H H H H H H H						
	н	н	н	н	1															
	Me	Me 1	Me	Me	Me		Me													
	137	138	139	140	141		142										تناه و تناو و اند و و و و و و		ک کا تناہ کا کا تناہ کا کا کا کا کا کا کا کا کا کا کا کا کا	ک کا کا کا تناز کا کا تناز کا تناز کا کا کا کا کا کا کا

............

		_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_		_	_	_	_	_	-
Fp. ns ¹ H-nmp																				
Ar	2-0(n-C4)-Ph	2-NO ₂ -Ph	2-F-Ph	2-OMe-Ph	2-CN-Ph	2-C1-Ph	2-co ₂ R ⁷ -Ph	2-C0 ₂ R ⁷ -Ph	2-NR ⁵ R ⁶ -Ph	2-NR ⁵ R ⁶ -Ph	2-NR5R6-Ph	2-I-Ph	2-co2R7-Ph	Ph	2-Et-Ph	2-iC ₃ -Ph	3-ph-ph	3-cBu-Ph	3-Et-Ph	3-C02R7-Ph
В	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-vl
K	C ₂	ပီ	ç,	C2	c ₂	స	C2	C2	C ₂	C2	ζ)	C2	C ₂	C ₂	C2	ငီဒ	ζ ₂	C ₂	C2	ပ်
R7		_	_			\	H	Ме	\	,	/	,	i-C3 C2	_	,	/	,	_	,	Et
R6					_		\	,	Н	n-C3	i-C3	_	/		_	/	,	\	,	
R5				\	,	,		,	H	n-C3	1-C3	,	/	,	,	,	/	/	,	
₽ 4	H	E	E	H	н	н	H	н	H	н	Н	н	К	H	H	н	н	н	И	Ę
	H	H	=	H	н	H	н	н	н	н	н	Ŧ	н	11	н	н	н	н	н	H
R1/R2 R3	Же	Же	Me	Me	Же	Же	Же	Ме	Me	Же	Ме	Me	Ме	Me	Me	әщ	Ме	ЭМ	Же	Жe
Nr	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176

.

5											6:	1									
10	Pp. MS ¹ H-NMP																				
15	Ar	-Ph	3-C1-Ph	3-Br-Ph	-Ph	3-CF3-Ph	3-0#-Ph	3-CO2R7-Pli	3-NR5R6-Ph	3-NR5R6-Ph	3-NR5R6-Ph	3-CN-Ph	3-0Me-Ph	3-NO ₂ -Ph	3-0Et-Ph	3-0(n-C ₅) Ph	4-Ph-Ph	4-iC ₃ -Ph	4-nC3-Ph	4-nC6-Ph	-Ph
20		3-I-Ph	3-C1	3-Bx	3-P-Ph	3-CF	3-0	3-00	3-1	3-8	3-12	3-0	3-0	3-NC	3-05	3-0	4-P	4-iC	4-nC	4-nc	4-I-Ph
25	В	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-y1	4-Piperidin-1-y1	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl
30	¥	C2 4-	C ₂ 4-	C2 4-	C ₂ 4-	C2 4-	C ₂ 4-	C ₂ 4-	C ₂ 4-	C ₂ 4-	C ₂	C ₂ 4-	C2 4-	C2 4-	C2 4-	C2 4-	C2 4-	C ₂ 4-	C2 4-	C ₂ 4-	C ₂ 4-
35	R.7	/	/	/	,	/	/	н	_	<u>,</u>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	_	/
	Re	<u>,</u>	,	/	,	/	/	/	Ξ	Me	1-C3	/	/	/	/	/	/	/	/	_	/
40	R5	_	,	/	_	,	,	/	×	Me	1-C3	<u> </u>	,	,	,,	,	,	/	/	_	/
	Rd	н	н	н	н	н	н	н	н	ш	н	н	н	н	н	н	Н	H	н	×	Н
45	R³	н	н	н	н	H	н	н	н	н	н	н	Н	H	H	н	Н	Н	н	H	н
	R ¹ /R ²	Ме	Me	Me	Me	Же	Жe	Же	Же	Же	ы	Же	Жe	Ме	Æ	Жe	Me	Me	Жe	Же	Же
50	Nr	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196

		,	

드_	R1/R2 R3	R⁴	S)I	R6	R.7	Ą	6 0	Λr	Fp. MS lii-NMP
	٦						4-Dinovidin_1_v]	4-8-Ph	
		_			$\overline{\ \ }$	3	4-riberium-r-yr	173 - 3 - 5	
Œ		×	/	,		C_2	4-Piperidin-1-yl	4-Br-Ph	
=		н	/	/	,	C ₂	4-Piperidin-1-yl	4-C1-Ph	
E		Ħ	<u></u>	\	_	C2	4-Piperidin-1-yl	4-01(-Ph	
H		Ħ				ζ3	4-Piperidin-1-yl	4-CN-Ph	·
H	1	H			_	25	4-Piperidin-1-yl	4-CF3-Ph	
H	l .	Ħ		/		C2	4-Piperidin-1-yl	4-NO2-Ph	
E	l	Ħ	_	_	_	2	4-Piperidin-1-yl	4-NR5R6-Ph	
=	l	111	Me	Me	_	Ç.	4-Piperidin-1-yl	4-NR5R6-Ph	
ΙΞ.	l	Н	n-C4	n-C4	_	ర	4-Piperidin-1-yl	4-NR5R6-Ph	
=	1	Ħ	Me	Et	_	C ₂	4-Piperidin-1-yl	4-NR5R6-Ph	
ı.	1	н	,	_	×	ပီ	4-Piperidin-1-yl	4-C02R7-Ph	
ļΞ	l	н	_	_	Жe	2	4-Piperidin-1-yl	4-CO2R7-Ph	
=	1	н	_	<u></u>	n-Cs	S ₂	4-Piperidin-1-yl	4-CO2R7-Ph	
Ħ		н		_	_	ပီ	4-Piperidin-1-yl	4-OMe-Ph	
Ħ	'	Н	_	<u>\</u>	_	25	4-Piperidin-1-yl	4-OEt-Ph	
æ	l	н	_	/	,	င်၁	4-Piperidin-1-yl	2-C1, 4-NO ₂ -Ph	
æ	1	H	_	/	`	C2	4-Piperidin-1-yl	3-C1,4-Me-Ph	
H	1	н	,			C2	4-Piperidin-1-yl	2-CN, 6-CN-Ph	
,	ı	12	<u>`</u>	Ĺ		ئ	4-Pineridin-1-vl	2-Me 6-Me-ph	

5	

N.	R1/R2 R3	R3	R4	R5	Re	R7	<	В	Ar	Fp. MS 1H-NMP
217	Me	Ξ	H	_			c ₂	4-Piperidin-1-yl	2-NO2, 4-CF3-Ph	
218	Me	н	н		_	_	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-C1,4-C1-Ph	
219	Me	н	11		_		C2	4-Piperidin-1-yl	2-Me, 3-Me-Ph	
220	Ме	Н	н	_		_	Ç.	4-Piperidin-1-yl	2-Et,3-Et-Ph	
221	Me	н	н	×	Ħ	_	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-NR5R6, 4-C1-Ph	
222	Ме	н	н	Н	н		ζ ₂	4-Piperidin-1-yl	2-NR5R6, 4-C1-Ph	
223	Ме	н	н	Me	Me	_	လီ	4-Piperidin-1-yl	2-NR5R6, 4-C1-Ph	
224	Же	н	н	_	_	_	ပီ	4-Piperidin-1-yl	3-Me, 4, Me-Ph	
225	Ме	н	H	_	_	_	ပီ	4-Piperidin-1-yl	3-c1,5-c1-Ph	
226	Же	н	н	/	_	_	င်	4-Piperidin-1-yl	2-оме, 4-оме-рh	
227	Ме	н	н	/	,	,	C2	4-Piperidin-1-yl	3-tBu, 5-tBu-Ph	
228	Же	н	н	/	/	/	C_2	4-Piperidin-1-yl	3-tBu, 5-CF3-Ph	
229	же	н	н	/	,	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-OMe, 5-C1-Ph	
230	Ме	н	н	,		/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-OMe, 5-OMe-Ph	
231	Же	н	н	_	_	_	Ç,	4-Piperidin-1-yl	2-OMe, 5-Ph-Ph	
232	Ме	н	н	_			ပီ	4-Piperidin-1-yl	3-оме, 4-оме-Рh	
233	Хe	н	н	,	_	\	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-CF3, 4-C1-Ph	
234	Же	н	н	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-NO2, 4-CP3, 5-NO2-Ph	
235	Жe	н	н	н	Н	/	C2	4-Piperidin-1-yl	2-NR5R6, 4-Me, 5-C1-Ph	
236	Me	Н	н	_	/		\mathbb{C}_2	4-Piperidin-1-yl	2-0Me. 3-Cl. 5-Cl-ph	

5	
10	
15	
20	
25	•
30	
35	
40	
45	

Nr	R1/R2 R3	۳3 ع	R4	RS	R6	R.7	4	В	Ar	Fp. MS ¹ H-NMP
237	Æ	Ħ	H				స	4-Piperidin-1-yl	2-OMe, 4-NO2, 5-Me-Ph	
238	Me	H	11		_	_	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-OMe, 4-C1, 5-Me-Ph	
239	Me	Ħ	H		_	_	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-Me, 4-Cl, 5-CP3-Ph	
340	Ме	н	æ	\			C ₂	4-Piperidin-1-yl	5-Tetralin	
172	Mc	Н	н		\	_	_{C2}	4-Piperidin-1-yl	4-Indan	
242	Me	н	н	\	`	\	ហ	4-Piperidin-1-yl	1-Tetralin	
243	Ме	Н	H	\	\	_	C ₂	4-Piperidin-1-yl	1-Indan	
544	Me	н	н	,	<u>,</u>	_	ပိ	4-Piperidin-1-yl	2-OMe-1-Naphthalin	
245	Же	н	H		_	_	ç,	4-Piperidin-1-yl	2-OEt-1-Naphthalin	
246	Ме	н	н	,	/	_	S.	4-Piperidin-1-yl	2-Me-1-Naphthalin	
247	Же	н	н	/	/	_	2	4-Piperidin-1-yl	2-Et-1-Nuphthalin	
8 7 8	Ме	н	н	,	/	_	C ₂	4-Piperidin-1-yl	8-OMe-1-Naphthalin	
549	Же	Н	н	,		_	ű	4-Piperidin-1-yl	8-Me-1-Naphthalin	
057	Же	н	н	,	`	_	Ç,	4-Piperidin-1-yl	9-Anthracen	
122	Me	н	H	,	,	_	ပိ	4-Piperidin-1-yl	3-Indol	
252	Me	н	н	\	,		2	4-Piperidin-1-yl	2-Chinazolin	
253	Me	н	н	,	/	_	C2	4-Piperidin-1-yl	4-Chinazolin	
254	Me	Н	н	/	/	,	 C2	4-Piperidin-1-yl	2-Chinoxalin	
255	Ме	п	н	,	_		C2	4-Piperidin-1-yl	1-Phthalazin	
958	Me	н	н	/		_	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-Chinolin	

Nr	R1/R2 R3	23	Rd	RS	R6	R. ⁷	4	8	Ar	Fo. MS 1H-NMP
257	Me	н	н	_	_		²	4-Piperidin-1-yl	3-Chinolin	
258	Me	н	н	/	,		ပ္	4-Piperidin-1-yl	4-Chinolin	
259	Me	н	н	_	,		ű	4-Piperidin-1-yl	5-Chinolin	
260	Me	н	н	_	_		ပိ	4-Piperidin-1-yl	1-Isochinolin	
197	Me	н	ĸ	_	<u>\</u>	_	င့	4-Piperidin-1-yl	4-Isochinolin	
262	Me	н	н		<u>_</u>	_	Ç	4-Piperidin-1-yl	8-Isochinolin	
263	Же	H	Ħ	\		\	c ₂	4-Piperidin-1-yl	7-Benzofuran	
264	Же	н	н	_	_	_	c ₂	4-Piperidin-1-yl	3-2H-Chromen	
265	Me	н	н		_	L	c ₂	4-Piperidin-1-yl	5-Chroman	
266	Me	н	н	,	<u>\</u>	,	ပိ	4-Piperidin-1-yl	8-Chroman	
267	Ме	н	н	,	,	,	ن ن	4-Piperidin-1-yl	2-Pyrimidin	
268	Μe	×	×	`	`	_	స	4-Piperidin-1-yl	2-tBu, 4-CF ₃ -6-Pyrimi din	
569	Me	н	н	_	,		ပိ	4-Piperidin-1-yl	5-OMe-4-Pyrimidin	
270	Me	н	н	/	,		S	4-Piperidin-1-yl	4-Pyrimidin	
271	Ме	н}	Н	`	_	_	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-Pyrazin	
272	Же	Н	н	/	,	/	c ₂	4-Piperidin-1-yl	3-Isoxazol	
273	Же	н	н	,	/	,	c 2	4-Piperidin-1-yl	2-Pyridin	
274	Же	Н	н	/	/	/	C2 .	4-Piperidin-1-yl	3-Pyridin	
275	Же	н	н	/	/	,	C2	4-Piperidin-1-yl	3-Pyrrol	
276	Же	H	H	,	_		ζ ₂	4-Piperidin-1-y1	2-Ph-4-Chinazolin	

4Û

Nr	R1/R2 R3	R3	₩	RS	Re	R7	٨	В	Ar	Fp. MS 1H-NMP
277	Ие	E	H			\ \ '	্ত	4-Piperidin-1-yl	6-iC3-4-pyrlmidin	
378	Ме	н	н	\	\	_	S	4-Piperidin-1-yl	7-OMe-1-Naphthalin	
279	Me	н	н	_	_	_	C ₂	4-Tetra-	2-Me-Ph	
								hydro-1,2,3,6 py- ridin		
280	Me	H	표	_		\	Ç3	4-Tetra-	2-OH-Ph	
								hydro-1,2,3,6		
1								אל-ז-חזוורד לל		
281	Жe	I	Œ,	_	_	_	ပီ	4-Tetra-	2-Br-Ph	
								hydro-1,2,3,6		
								pyridin-1-yl		
282	Xe	×	Ħ	_	_	/	C2	4-Tetra-	2-CF ₃ -Ph	
								hydro-1,2,3,6		
								pyridin-1-yl		
283	Ме	王	æ		_	/	C ₂	4-Tetra-	2-0Et-Ph	
								hydro-1,2,3,6		
								pyridin-1-yl		
284	že	=	×	Me	Me	_	C ₂	4-Tetra-	2-NR5R6-Ph	
			_					hydro-1,2,3,6		
								pyridin-1-yl		
285	¥e	H	×	_	_	`	Ç2	4-Tetra-	2-0(n-C ₄)-Ph	
								hydro-1,2,3,6	,	
								pyridin-1-y1		

10	

1										
Nr	R1/R2 R3	R³	R¢	R5	R6	R7	4	EL .	Ar	Fp. MS ¹ H-NMP
286	Me	×	æ			_	z ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-N0 ₂ -Ph	
287	Ме	H	н	`	_	_	2	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-F-Ph	
288	Ме	н	н			,	ر2	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-y1	2-Оме-Рh	
289	Ме	н	н	,	,	_	c ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-CN-Ph	
290	Ме	н	н		,	,	బ	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-C1-Ph	
291	Ме	н	Н	,	,	н	ر3	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-C02R7-Ph	
292	Же	н	н	,	<u> </u>	Ме	د3	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-C0 ₂ R ⁷ -Ph	
293	Же	H	ĸ	н	н	,	_{C2}	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-NR ⁵ R ⁶ -Ph	

Fp. MS ¹ H-NMP		·						
Ar	2-nr5r6-ph	2-NR ⁵ R ⁶ -Ph	2-I-Ph	2-002R ⁷ -Ph	Ph	2-Et-Ph	2-1C3-Ph	3-Ph-Ph
В	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-y1	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl
4	c ₂	2 5	² O	C ₂	បី	C ₂	C ₂	22
R7	,			1-C ₃ C ₂	,	,	,	_
R6	n-C3	1-C3	_	,	,	,	_	,
R5	n-C ₃ n-C ₃	1-C, 1-C,	,	_	,	,	_	_
R4	×	H	н	H	H	н	н	H
	×	H	н	Ħ	æ	н	æ	×
R1/R2 R3	же	Же	Ме	Же	Me	Ме	Ме	Же
Nr	294	295	296	297	298	299	300	301

5	
10	:
15	
20	
25	
30	
35	
40	
45	

					69			
Fp. MS ¹ H-NMP								
Ar	3-tBu-Ph	3-Et-Ph	3-C0 ₂ R ⁷ -Ph	3-I-Ph	3-C1-Ph	3-Br-Ph	3-F-Ph	3-CF ₃ -Ph
æ	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-y1	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-vl
K	ပီ	ر2	ర	ី	ري ن	ర	c ₂	5
R7			E T	_	,	,	,	_
R6			_	_	,	,		
R5					,	_	_	
R¢	x	#	æ	н	Н	н	н	н
		æ	Н	н	н	н	н	×
R1/R2	Же	Me	Ме	a e	Ме	же	Же	Же
Nr R ¹ /R ² R ³	302	303 8	304	305	306	307	308	309

Fp. из 1н-имР								
Ar	3-он-Рћ	3-CO ₂ R ⁷ -Ph	3 -NR ⁵ R ⁶ - Ph	3-NR ⁵ R ⁶ -Ph	3-NR ⁵ R ⁶ -Ph	3-CN-Ph	3~0Me-Ph	3-NO ₂ -Ph
В	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tecra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-y1	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pvridin-1-vl
4	Ç	ວິ	ر2	C2	လ	င်	ຽວ	Ç3
R7		H		,		,	`	
Re		,	Ж	Ме	1-C3	,	_	
R5			H	e E	1-c ₁		_	_
R.	H	×	E.	Ħ	×	н	×	H
	=	±	×	H	ш	Ħ	ш	н
R1/R2 R3	χe.	Μe	Me	Же	же	жe	Me	χ. Υ.
Nr	310	311	312	313	314	315	316	317

Nr	R1/R2 R3	R.	ጽ	R5	Ré	R.	4	æ	¥	Fp. MS 1H-NMP
318	Ме	æ	×				S	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-OEt-Ph	
319	Me	æ	H				C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-0(n-C ₅)Ph	
320	Ме	н	x			_	S)	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-y1	4-ph	
321	Ме	н	ж	,	/	_	ర	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-1C3-Ph	
322	Me	н	н	,	,	`	2 5	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-nCj-Ph	
323	ме	н	н	,	,	`	č 5	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-nC ₆ -Ph	
324	Же	н	H	,	_	_	2 5	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-1-Ph	
325	Ме	н	н			_	င်	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-F-Ph	

	·						
4-Br-Ph	4-C1-Ph	4-0H-Ph	4-CN-Ph	4-CP ₃ -Ph	4-NO ₂ -Ph	4-NR5R6-Ph	4-NR ⁵ R ⁶ -Ph
4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyrldin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl
C ₂	C2	Ç	ပိ	c ₂	င်ဒ	C ₂	ເວ
_	,	`	,	,	,	,	_
_	,	_	,	,	,	H	Ме
,	,	,	,	,	,	H	Me
±	H	H	н	н	н	н	H
							H
							Ме
326	327	328	329	330	331	332	333
	Me H / / C ₂ 4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	Me H H / / C ₂ 4-Tetra-hydro-1,2,3,6 hydro-1,2,3,6 pyridin-1-y1 Me H H / / / C ₂ 4-Tetra-hydro-1,2,3,6 hydro-1,2,3,6	Me H H / / C ₂ 4-Tetra-hydro-1,2,3,6 hydro-1,2,3,6 pyridin-1-y1 Me H H / / / C ₂ 4-Tetra-hydro-1,2,3,6 pyridin-1-y1 Me H H / / / C ₂ 4-Tetra-hydro-1,2,3,6 pyridin-1-y1 pyridin-1-y1	Me H H / / / C ₂ 4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-y1 Me H H / / / C ₂ 4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-y1 Me H / / / C ₂ 4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-y1 Me H / / / C ₂ 4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-y1 Me H / / / C ₂ 4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-y1 pyridin-1-y1	Me H H / / / C ₂ 4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl Me H H / / / C ₂ 4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl Me H / / / C ₂ 4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl Me H / / / C ₂ 4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl Me H / / / C ₂ 4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl Me H / / / C ₂ 4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	Me H H / / / C ₂ 4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-y1 Me H H / / / C ₂ 4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-y1 Me H / / / C ₂ 4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-y1 Me H H / / C ₂ 4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-y1 Me H / / / C ₂ 4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-y1 Me H / / / C ₂ 4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-y1 hydro-1,2,3,6 pyridin-1-y1 hydro-1,2,3,6 pyridin-1-y1	Me H H / / / C2 4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-y1 Me H H / / / C2 4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-y1 Me H / / / C2 4-Tetra- Me H H / / / C2 4-Tetra- Me H H / / / C2 4-Tetra- Me H H / / / C2 4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-y1 Me H / / / C2 4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-y1 Me H / / / C2 4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-y1 Me H H / / / C2 4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-y1 Me H H / / / C2 4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-y1 Me H H H H H H C2 4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-y1

£	
J	

							•	
Pp. MS ¹ H-NMP								
Ar	4-NR ^S R ⁶ -Ph	4-NR ⁵ R ⁶ -Ph	4-CO ₂ R ⁷ -Ph	4-002R ⁷ -Ph	4-C02R ⁷ -Ph	4-OMe-Ph	4-0Et-Ph	2-C1, 4-NO ₂ -Ph
ជ	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	C ₂ 4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 ovridin-1-vl
A	ប	បី	ပီ၁	C ₂	C ₂	່ວ	C ₂	C ₂
R ⁷		,	Ħ	Ме	n-C5 C2	,	,	
Re	n-C4	Ме	_	,	,	,	,	
R5	n-C4	Же	_	,	,	_	_	_
74 1	н	H	н	н	Н	н	H	×
	x	×	×	н	H	H	H	н
R1/R2 R3	Же	Me	Me	Же	Me	Ме	Me	Мө
ž.	334	335	336	337	338	339	340	341

Fp. MS 1H-NMP								
Ar	3-C1,4-Me-Ph	2-CN, 6-CN-Ph	2-Me, 6-Me-Ph	2-NO2, 4-CF3-Ph	3-C1,4-C1-Ph	2-Me, 3-Me-Ph	2-Et,3-Et-Ph	2-NR5R6, 4-C1-Ph
В	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Terra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl
A	C ₂	්ට	C ₂	បី	C2	င်၁	ິບ	ű
R.7		_		_	_	,		,
Re						,	_	н
RS						_		Ħ
₩ ₩	H	×	æ	Ħ	ж	×	H	æ
1	Ħ	ж	×	H	æ	æ	Œ	æ
R1/R2 R3	Me	X e	Me	e e	e X	Xe	ů E	Же
Nr.	342	343	344 P	345	346	347	348	349

:	R1/R2 R3	R3	R4	RS	R6	R7	4	B	Ar	FD. MS 1H-NMP
350	Me	H	×	H	×		ζ ₂	4-Tetra-	2-NR5R6, 4-Me-Ph	
						_		hydro-1,2,3,6		
_								pyridin-1-yl		
351	Me	Н	Н	Ме	Me	/	C ₂	4-Tetra-	2-NR5R6, 4-C1-Ph	
								hydro-1,2,3,6		
								pyridin-1-y1		
353	He	H	н	_	_	ļ	c ₂	4-Tetra-	3-Me, 4-Me-Ph	
						_		hydro-1,2,3,6		
								pyridin-1-yl		
353	Ke	æ	н				ပ်	4-Tetra-	3-C1,5-C1-Ph	
_								hydro-1,2,3,6		
								pyridin-1-yl	: : :	
354	Ye	H	H				ပိ	4-Tetra-	2-OMe, 4-OMe-Ph	
								hydro-1,2,3,6		
								pyridin-1-yl		
355	Me	Н	н	_	_	_	Ç	4-Tetra-	3-tBu, 5-tBu-Ph	
								hydro-1,2,3,6		
								pyridin-1-yl		
356	Же	¥	н		_	/	C_2	4-Tetra-	3-tBu, 5-CF3-Ph	
							•	hydro-1,2,3,6		
	_							pyridin-1-yl		
357	Me	H	н				C ₂	4-Tetra-	2-OMe, 5-C1-Ph	
								hydro-1,2,3,6		
								pyridin-1-y1		:

1	ì	d		

Nr	R1/R2 R3		ž	RS	Ré	R7	4	Œ	Ar	Fp. MS 1H-NMP
358	¥.	I	н		_	\	បី	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-Оме, 5-Оме-Рћ	
359	Ж	н	Ŧ	`			ڒؠ	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-0Me, 5-Ph-Ph	
360	Же	н	н		_		ິບ	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-0xe, 4-0xe-ph	
361	Ме	H	н	`		_	ర	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-CF3, 4-C1-Ph	
362	Ме	н	н	,	,	_	ပီ	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-NO2, 4-CF3, 5-NO2-Ph	
363	Ме	н	н	н	Ħ		ت ت	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-NR5R6, 4-Ne, 5-C1-Ph	
364	Ме	н	Н	`	,	_	ငီ၁	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-OMe, 3-C1, 5-C1-Ph	
365	же	н	н	`		,	2	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-OMe, 4-NO ₂ , 5-Me-Ph	·

Nr	R1/R2 R3		# *	R5	R6	R7	A	m	Ar	Fp. MS 14-NMP
366	Me	н	E	_	_	_	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-0Me, 4-C1, 5-Me-Ph	
367	Ме	Ħ	H	,	,	,	င်	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-Ke, 4-Cl, 5-CP ₃ -Ph	·
368	Me	Ħ	#		/	`.	c ₂	4-теtra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetralin	
369	Ме	ı. E	н	,	,	/	င	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Indan	
370	Же	н	Н	/	_	,	ري	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	1-Tetralin	
371	Ме	н	н	/	_	,	رئ	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	1-Indan	
372	Же	н	H	,	`	,	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-OEt-1-Naphthalin	
373	Же	н	н	_	,	,	င္၁	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-Me-1-Naphthalin	

Nr	R1/R2 R3	£.	R.	R5	Ré	R7	4	Ø	AK	Fp. MS 1H-NMP
374	Me	H	H	_			25	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-Et-1-Naphthalin	
375	Ме	н	н	,	_		ç	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-y1	8-OMe-1-Naphthalin	·
376	Же	н	н		\	,	ပိ	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	8-Me-1-Naphthalin	
377	Ме	н	н	,			ర	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-Indol	
378	Me	Н	н	,	,	,	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-Chinazolin	
379	Me	н	н	,	,	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Chinazolin	·
380	Же	н	н	,	/	`	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-Chinoxalin	
381	Me	Ħ	н			_	້. ໃວ	4-Tetra- bydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	1-Phthalazin	

			Ī	١						
뉡	Nr R1/R2 R3	K K	<u>R</u>	R5	8 8	ر ب ر	⋖	m	Ar	Fp. MS 1H-NMP
382	Яе	H	H				ប	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-Chinolin	
383	Ме	н	Ħ		,		C 2	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-Chinolin	
384	Же	н	н		`	`	បី	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Chinolin	
385	Же	н	ж	,	`	`	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	5-Chinolin	
386	Же	н	н	,	,	`	ීට	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yi	1-Isochinolin	
387	Ме	н	н	,	,	,	ر ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Isochinolin	
388	Me	н	н	,	,	`	ر2	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	8-Isochinolin	
389	Me	н	×	`	,	`	2	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	7 Benzoferan	

5	
10	
15	
20	
25	
30	
35	
40	
45	

			I	I		1	Ī			
Nr	R1/R2 R3	8 	ž.	ج ج	8 	۳,	<u> </u>	a	Ar	Fp. MS 4H-NMP
390	Me	F	ж	_		_	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6	3-2H-Chromen	
391	Же	æ	Ħ			\	ប	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	5-Chroman	
392	Ме	ж	æ				ប	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	8-Chroman	
393	Me	н	H			_	C2	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-Pyrimidin	
394	Же	H	×		_	_	ű	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-tBu,4-CF3-6-Pyrimi din	
395	Me Me	н	11			`	ငီ၁	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	5-OMe-4-Pyrimidin	·
396	Же	Ξ	x		_		S.	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Pyrimidin	
397	Me	#	æ	,		_	ប	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-Pyrazin	

	1	ı	•	
•	i	2	,	

Nr	R1/R2 R3		R4	RS	жe	R7	4	В	Ar	Fp. MS ¹ H-NMP
398	ğ.	н	x				ບິ	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-Isoxazol	
399	Же	н	Ħ		,	_	່ເວ	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-Pyridin	
400	Ме	н	н	,	,	_	င်ဒ	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-Pyridin	
401	Ме	н	н	,		,	د3	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-Pyrrol	
402	Не	н	н	,	/	,	د3	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-Ph-4-Chinazolin	
403	Ме	н	н	,	,	,	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	6-iC ₃ -4-Pyrimidin	
404	Ке	н	æ				දු	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	7-0Me-1-Naphthalin	

	,	

			ŀ	I		I				
Nr	R1/R2 R3		R	R5	Re	R6 R7 A		æ	Ar	
405	Же	Н	×	,		\	C ₃	4-Piperazin-1-yl 2-Me-Ph	2-Me-Ph	137°C
406	Me	Н	Н		_	/	C3	4-Piperazin-1-y1 2-OMe-Ph	2-OMe-Ph	233°C (HC1)
407	Ие	н	Н	н	н		່ບໍ	4-Piperazin-1-y1 4-OMPh	4-OMo-Ph	237°C (HC1)
408	Ме	Н	н		/	Ме	C ₃	4-Piperazin-1-yl 3-OMe, 4-OMe-Ph	3-оме, 4-оме-Рh	224°C (HC1)
409	Ие	н	н	,	_	,	ິບ	4-Piperazin-1-yl 2-Pyrimidin	2-Pyrimidin	> 265°C (HC1)
410	Жe	н	н	,	,	`	c ₃	4-Piperazin-1-yl 3-NO2, 6-OCH3-Ph	3-NO ₂ , 6-OCH ₁ -Ph	1 H-NMR (DMSO- d_6) $\delta =$
										1.5(6H,s), 3.3(3H,s)
411	Σ Φ	ш	=	_		`	C3	4-Piperazin-1-y1 3-NH ₂ , 6-OCH ₃ -Ph	3-NH ₂ , 6-OCH ₃ -Ph	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) ô=
							·			1.5(6H,s), 3.4(3H,s)
412	Же	н	H	,		_	c ₃	4-Piperazin-1-yl 3-OCH ₃₋ Ph	3-0CH ₃₋ Ph	179°C (HCL)
413	Ме	H	H	,		`	, £3	4-Piperazin-1-yl 2-Ph-4-Chinazo- lin		271°C (HCL)
414	Ме	н	H	,			C ₃	4-Piperazin-1-yl 4-Isochinolin	4-Isochinolin	138°C
415	Me	н	Ŧ	/	\	/	C3	4-Piperazin-1-yl 2-Thiazol	2-Thiazol	217°C (HC1)
416	Ме	H	H	,		\	c ₃	4-Piperazin-1-yl 2-Me, 5-Me-Ph	2-Me, 5-Me-Ph	98°C (HC1)
417	Ме	н	Н			_	ပိ	4-Piperazin-1-vl 2-Me.3-Me-Ph	2-Me. 3-Me-Ph	1320C

10
15
20
25
30
35
40

			١		ĺ	I	-			
Nr	R1/R2	R³	R4	R ⁵	R6	R7 A		В	Ar	
418	Ме	н	н	(\	c ₃	4-Piperazin-1-yl 3-Me, 4-Me-Ph	3-Me, 4-Me-Ph	124°C
419	Me	н	Н	/	\		c ₃	4-Piperazin-1-yl 1-Naphthalin	1-Naphthalin	178°C
420	же	Н	н	,	/	,	c ₃	4-Piperazin-1-yl 4-Cl-1-Naphtha-	4-Cl-1-Naphtha- lin	152°C
421	æ	н	н	,	/	\	c ₃	4-Piperazin-1-yl 2-Pyrimidi n3-CP3-Ph	2-Pyrimidi- n3-CP ₃₋ Ph	196°C (HC1)
422	Ме	н	н	/	\	_	c ₃	4-Piperazin-1-yl 1-Isochinolin		63%
423	Me	Н	H	,	\	`	СН2-С(СН2)- СН2	4-Piperazin-1-yl 3-CF ₁ -Ph	3-CF ₁ -Ph	184°C (HC1)
424	Ме	н	н	,	/	`	CH2-C(CH2)- CH2	CH ₂ -C(CH ₂)- 4-Piperazin-1-yl 5-Tetralin CH ₂	5-Tetralin	CH2-C(CH1)-C H2177°C
425	Ме	н	н	,		`	CH2-C(CH2)- CH2	CH ₂ -C(CH ₂) - 4-Piperazin-1-yl 4-Indan CH ₂	4-Indan	CH2-C(CH2)-C H2156°C
426	Me	H	н	,	,	,	CH ₂ -CH (OH) -	CH ₂ -CH(OH) - 4-Piperazin-1-yl 1-Naphthalin	1-Naphthalin	177°C
437	Же	н	н	,	,	,	СН ₂ -СН (ОН) - СН ₂	4-Piperazin-1-yl 2-OCH ₃₋ Ph	2-0CH ₃ -Ph	160°C
428	Ме	н	H	,	,	/	CH2-CH (CH3) 3-CP3-Ph	3-CP ₃ -Ph	5-Tetralin	155°C (HC1)
429	Ме	н	н	/	. /	\	C4	4-Piperazin-1-yl 2-Pyrimidin	2-Pyrimidin	220°C (HC1)
430	Ме	6-NR5R6	Н	н	н	_	ີບ	4-Piperazin-1-yl 1-Naphthalin		183°C
431	ме	6-NR5R6	н	coph	H	/	c ₃	4-Piperazin-1-yl 1-Naphthalin	1-Naphthalin	127°C
432	Же		н	соме	н		c ₃	4-Piperazin-1-yl 1-Naphthalin	1-Naphthalin	197°C
433	Жe	6-NR5R6	H	Pyrrol		_	່ເວ	4-Piperazin-1-v1 1-Naphthalin		1 () 1 009 6

			ĺ			I				
Nr	RL/R2 R3	R³	χ.	RS	R6	R7 A		B	Ar	
434	Же	6-NO ₂	н	/	\	_	c ₃	4-Piperazin-1-yl 1-Naphthalin	1-Naphthalin	183°C
435	Et	н	н	/	_	_	C ₂	4-Piperazin-1-yl 3-CF3-Ph	3-CF ₃ -Ph	277°C (HC1)
436	Et	н	н	,	\	\	c ₃	4-Piperazin-1-yl 1-Naphthalin	1-Naphthalin	176°C
437	Prop	н	н	_	\	_	C ₂	4-Piperazin-1-yl 3-CF3-Ph	3-CF3-Ph	107°C
438	Prop	Н	н	,	_		c ₃	4-Piperazin-1-yl 3-CF3-Ph	3-CF ₃ -Ph	96°C (HC1)
439	Et	н	Н	/	/	\	G	4-Piperazin-1-yl 3-CF3-Ph	3-CF ₃ -Ph	235°C (HC1)
440	Же	н	н	,	`	_	ζ3	4-Homopipera- zin-1-y1	2-Me-Ph	
441	Же	н	н	,			c ₂	4-Homopipera- zin-1-yl	2-ОН-РҺ	
442	Ме	н	н	,	\		C ₂		2-Br-Ph	
443	же	н	н	,	\		C ₂		2-CF3-Ph	
444	Ме	н	н	,			25	4-Homopipera- zin-1-yl	2-OMe-Ph	
445	Ме	н	н	,	/		ະວ	4-Homopipera- zin-1-yl	2-CN-Ph	
446	Же	Н	H	,	\	_	ប	4-Homopipera- zin-1-yl	Ph	
447	Ме	Н	Ħ	н	H		C ₂		2-NR5R6-Ph	
448	Жe	×	Ħ	Me	Me	/	c ₂	4-Homopipera-	2-NR5R6-Ph	

ı		

一	R1/R2 R3		Rd	R ⁵	R6	R7 A		В	Ar	
	Же	н	H		\	×	c ₂	4-Homopipera- zin-1-yl	2-C0 ₂ R ¹ -Ph	
	A.e.	н	×	_	_	Me C2		4-Homopipera- zin-1-yl	2-C0 ₂ R ⁷ -Ph	
	Ме	щ	E	_	\	\	ر2	4-Homopipera- zin-1-yl	3-tau-Ph	
	Me	н	Ξ.	,	\		c ₂	4-Homopipera- zin-1-yl	3-Me-Ph	
	Же	H	H	_	\	\	C ₂		3-CF ₃ -Ph	
	Me	н	#	,	`	_	ر3	4-Homopipera- zin-1-yl	3-CI-Pn	
	Ме	æ	H	_	,	,	c ₂	4-Homopipera- zin-1-yl	3-оме-Рћ	
	Me	н	H	,	,	,	C ₂	4-Homopipera- zin-1-yl	4-NO ₂ -Ph	
	Ãe	H	×	,		_	C ₂	4-Homopipera- zin-1-yl	4-ph-ph	
	Же	н	Ħ	,	\	/	C ₂	4-Homopipera- zin-1-yl	4-1-P	
	Me	H	×	,	\	,	23	4-Homopipera- zin-1-yl	3-C1,4-Me-Ph	
_	Же	н	H	,	\	_	Č2	4-Homopipera- zin-1-yl	2-ме, 6-ме-Рћ	

~	

		ų	·Ph	h	5-Me-	-CF ₃ -			ď	thali	halin	hthal
Ar	2-Me,3-Me-Ph	2-Et,3,-Et-Ph	3c-Bu, 5-CF3-Ph	2-OMe, 5-Ph-Ph	2-OMe, 4-C1, 5-Me- Ph	2-Me, 4-C1, 5-CF3- Ph	5-Tetralin	4-Indan	1-Naphthalin	2-OMe-1Naphthali n	2-me-1Naphthalin	7-OKe-1-Naphthal
В	4-Homopipera- zin-1-yl	4-Homopipera- zin-1-yl	4-Homopipera- zin-1-yl	4-Homopipera- zin-1-yl	4-Homopipera- zin-1-yl	4-Homopipera- zin-1-yl	4-Homopipera- zin-1-yl	4-Homopipera- zin-1-yl	4-Homopipera- zin-1-yl	4-Homopipera- zin-1-yl	4-Homopipera- zin-1-yl	4-Homopipera-
٨	ري ا	c ₂	C ₂	c ₂	C2	C ₂	C2	C ₂	. 2	25	25	ပ
<u>اج</u>	<u> -</u>		_	<u> </u>	_		_	<u> </u>	_	_	<u> </u>	-
2	_		<u> -</u> _	_	<u> -</u> _	-		<u> </u>	_	-	<u> </u>	
RS	_		_	`	`	_	_	_	`_	,	_	_
74	Ħ	Ħ	ж	н	н	Ξ	×	H	Ξ	田	Ħ	E
RJ	#	ж	H	н	ĸ	н	Н	Н	H	H	H	H
R1/R2 R3	Ne.	N.	Me	Ме	Ме	Ме	Ме	Же	Же	же	Me	¥e
R	461	462	463	464	465	466	467	468	469	470	471	472

5	

			_									_
								[H+H]+=451	NATA (DASO- de) &=1.5 (6H, S), 8.7 (1H, d)			
Ar	8-Me-1-Naphthali n	2-Chinazolin	3-Indol	1-Phthalazin	2-Chinolin	1-Isochinolin	2-Pyrimidin	4-Isochinolin	3-Isochinolin ¹ H-	2-tBu,4-CPj-6-Pyr imidin	2-Pyridin	4-Indan
В	4-Homopipera- zin-1-yl	4-Homopipera- zin-1-yl	4-Homopipera- zin-1-yl	4-Homopipera- zin-1-yl	4-Homopipera- zin-1-y1	4-Homopipera- zin-1-yl	4-Homopipera- zin-1-yl	4-Homopipera- zin-1-yl	4-Homopipera- zin-1-yl	4-Homopipera- zin-1-yl	4-Homopipera- zin-1-yl	4-Piperazin-1-v1 4-Indan
A	C ₂	c ₂	25	C ₂	² 2	c 2	C ₂	ć				
R7	/	,	,	,	_	_	_	<u></u>	_	<u> </u>	_	Ŀ
<u>چ</u>	,	,	,		<u> </u>	_	<u> </u>	_		<u> </u>	_	Ŀ
R5	_	_	,	_	_	_	_			_	_	
Rd	π	=	ın	Ξ	×	Ξ	н	×	Ħ	=	Ξ	╘
	H	Ж	н	H	ж	×	Н	Н	н	н	н	,
R1/R2 R3	Ж	Же	Ae Ae	Же	Me	Ме	Ме	Ме	Же	Же	Me	Ī
Nr	473	\$74	475	476	477	478	479	480	481	482	483	707

1	01/02 103		90	Sa	92	R6 R7 A			À.	
Τ.,	Į,		_	T		Ţ		4-Piperidin-1-yl 2-me-Ph	2-Me-Ph	
486	2 2		E		Ţ.	Ţ		4-Piperidin-1-y1 2-OMe-Ph	2-OMe-Ph	
487	Æ	H	=	H	æ	1	C ₃	4-Piperidin-1-yl 2-NR5R6-Ph	2-NR5R6-Ph	
488	Же	H	E		\	Me	C ₃	4-Piperidin-1-yl 2-CO2R7-Ph	2-CO2R7-Ph	
489	Же	H	E		_	ト	C ₃	4-Piperidin-1-yl 3-tBu-Ph	3-tBu-Ph	
490	Же	н	×	\	_	_	Ç3	4-Piperidin-1-yl 2-Me, 3-Me-Ph	2-ме, 3-ме-Рћ	
491	Me	н	Ħ	\	\	\	رئ رئ	4-Piperidin-1-yl 5-Tetralin	5-Tetralin	
492	Me	н	H			_	, C ₃	4-Piperidin-1-yl 4-Indan	4-Indan	
493	Me	H	¥	\	L	_	c ₃	4-Piperidin-1-yl 1-Naphthalin	1-Naphthalin	
494	Me	H	Ξ		\	\	ပ်	4-Piperidin-1-yl 2-Me-1-Naphtha-	2-Me-1-Naphtha-	
495	Ãe	H	×		\	ļ	C ₃	4-Piperidin-1-yl 2-Pyrimidin	2-Pyrimidin	
496	æ Æ	н	E	_		_	C3	4-Piperidin-1-yl 1-Phthalazin	1-Phthalazin	
497	Же	H	H		\		ີບ	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin- 1-yl	2-Ke-₽≒	·
498	SE SE	н	æ		\	\	S)	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin- 1-yl	2-0Me-Ph	
499	Æ	x	H	H	Ħ	_	C ₃	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-	2-NR5R6-Ph	

•	
•	

5	
10	
15	
20	
25	
30	
35	
40	

					89				
	-								
Ar	2-C0 ₂ R ⁷ -Ph	3-tBu-Ph	2-ме, 3-ме-Рћ	5-Tetralin	4-Indan	1-Naphthalin	2-же-1-Naphtha- lin	2-Pyrimidin	1-Phthalazin
æ	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin- 1-yl	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin- 1-yl	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin- 1-yl	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin- 1-y1	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin- 1-y1	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin- 1-yl	4-Tetrahydro- 2-Me-1-Naphtha- 1,2,3,6-pyridin- 1in 1-y1	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin- 1-yl	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin- 1-y1
Ą	Ç3	۲	င်၁	ပ်	ر ن	Ç3	ົບ	ر _ع	ິບ
R6 R7 A	æ	_	_			\		`	<u> </u>
8	_	`	\	_		\	_	`	
R3				`	_	`			
R4 R5	Ħ	H	Ξ	=	E	=	=	=	×
	æ	×	ж	н	×	ж	H	ᇤ	н
R1/R2 R3	же	Же	Же	Же	χe	¥e	E G	£	æ
Nr	200	501	502	503	504	505	206	507	508

45

ï	۱		
1			

_		_	_						~		
2-Me-Ph	2-ме, 3-ме-рћ	5-Tetralin	2-Me-1-Naphtha- lin	2-Pyrimidin	2-ме, 3-ме-рћ	2-OMe-1-Naphtha- lin	2-Pyrimidin	2-Me-Ph	2-ме, 3-ме-Рћ	5-Tetralin	1-Naphthalin
4-Homopipera- zin-1-yl	4-Homopipera- zin-1-yl	4-Homopipera- zin-1-yl	4-Homopipera- zin-1-yl	4-Homopipera- zin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	4-Piperidin-1-yl	CH2-C(CH2)- 4-Piperidin-1-yl 1-Naphthalin
c ₃	c ₃	Çĵ	c ₃	c ₃	СН ₂ -С (СН ₂) - СН ₂	СН ₂ -С (СН ₂) - СН ₂	CH ₂ -C(CH ₂)- CH ₂	CH2-C(CH2)- CH2	сн ₂ -с (сн ₂) -	СН ₂ -С (СН ₂) - СН ₂	CH2-C(CH2)- CH3
,	,	,	,	,	,	,	`	,	,	,	,
,	,	,	,	,	/	,	,	,	1	/	/
,	,	,	,	,	,	,	,	,	,	,	,
н	н	н	н	н	н	н	н	H	н	н	æ
н		н	н	н	н	н	н	н	н	н	н
Ωe	Me	Σ	Me	Жe	χe	515 Me	516 Me	Же	518 Me	519 Me	520 Me
509	510	511	512	513	514			517			
	H / / C3 4-Homopipera-	H / / C ₃ 4-Homopipera- zin-1-yl H / / C ₃ 4-Homopipera- zin-1-yl	H / / C ₃ 4-Homopipera- zin-1-yl H / / C ₃ 4-Homopipera- zin-1-yl zin-1-yl H / / / C ₃ 4-Homopipera- zin-1-yl	H / / C ₃ 4-Homopipera- zin-1-y1 H / / C ₃ 4-Homopipera- zin-1-y1 Zin-1-y1 H / / C ₃ 4-Homopipera- zin-1-y1 A + H / / C ₃ 4-Homopipera- zin-1-y1 Xin-1-y1	H	H	H	H H H H H H H H H H H H H H H H H H H	H H H I I I I I I I I I I I I I I I I I	H H H H H H H H H H H H H H H H H H H	H H H H H H H H H H H H H H H H H H H

ı	c	
i	7	

	CH ₂ -C(CH ₂)- 4-Piperidin-1-yl 2-OMe-1-Naphtha- CH ₂		idin	idin 1in	idin	idin lin -Me-Ph	idin lin -Me-Ph lin	idin lin -Me-Ph lin	idin lin -Me-Ph lin halin	idin lin lin halin -Naphtha- ddin	idin lin lin lin halin -Naphtha- idin	idin lin lin lin halin -Naphtha- idin
O.C. L. O.M. C.	lin	CH2-C(CH2) - 4-Piperidin-1-y1 2-Pyrimidin		CH ₂ CH ₂ -C(CH ₂)- 4-Piperidin-1-yl 2-Chinolin CH ₂	2-Chinolin 2-Me-Ph	2-Chinolin 2-Me-Ph 2-Me, 3-Me-Ph	2-Me-Ph 2-Me, 3-Me 5-Tetralin	2-Me-Ph 2-Me, 3-Me-P 5-Tetralin 1-Naphthalin	2-Me-Ph 2-Me, 3-Me-Ph 5-Tetralin 1-Naphthalin 2-OMe-1-Naphtha-	2-Me-Ph 2-Me, 3-Me- 5-Tetralin 1-Naphthali 2-OMe-1-Nap lin 2-Pyrimidin	2-Me-Ph 2-Me, 3-Me 5-Tetralin 1-Naphthal 2-OMe-1-Na 1in 2-Pyrimidi 2-Chinolin	2-Me-Ph 2-Me, 3-Me 5-Tetralir 1-Naphthal 1-Naphthal 2-OMe-1-Ne 1in 2-Pyrimidi 2-Chinolir 2-Me-Ph
	rain-i-yi	ridin-1-yl		ridin-1-yl	CH ₂ -C(CH ₂)- 4-Piperidin-1-yl CH ₂ -C(CH ₂)- 4-Tetrahydropy- CH ₂ -C(CH ₂) - ridin-1-yl	4-Piperidin-1-yl 4-Tetrahydropy- ridin-1-yl 4-Tetrahydropy- ridin-1-yl	4-Piperidin-1-yl 4-Tetrahydropy- ridin-1-yl 4-Tetrahydropy- ridin-1-yl 4-Tetrahydropy-	4-Piperidin-1-yl 4-Tetrahydropy- ridin-1-yl 4-Tetrahydropy- ridin-1-yl 4-Tetrahydropy- ridin-1-yl 4-Tetrahydropy-	CH2-C(CH2) - 4-Piperidin-1-yl CH2 CH2 CH2 CH3 CH3 CH4-C(CH2) - 4-Tetrahydropy- CH2 CH2 CH2 CH3 CH3 CH3 CH4-C(CH2) - 4-Tetrahydropy- CH3 CH2 CH3 CH4-C(CH2) - 4-Tetrahydropy- CH2 CH2 CH3 CH3 CH3 CH4-C(CH2) - 4-Tetrahydropy- CH3 CH4-C(CH2) - 4-Tetrahydropy- CH3 CH4-C(CH2) - 4-Tetrahydropy- CH4 CH5 CH4-C(CH2) - 4-Tetrahydropy- CH5 CH5 CH6-C(CH2) - 4-Tetrahydropy- CH7 CH7 CH7 CH8-C(CH2) - 4-Tetrahydropy- CH8-C(CH2) - 4-Tetrahydropy- CH9-C(CH2) - 4-Tetrahydropy- CH9-C(CH2) - 4-Tetrahydropy- CH1-C(CH2) - 4-Tetrahydropy- CH2-C(CH2) - 4-Tetr	CH2-C(CH2) - 4-Piperidin-1-y1 CH2 CH2 CH2 CH3 CH3 CH4-C(CH2) - 4-Tetrahydropy- CH2 CH2 CH2 CH3 CH3 CH3 CH4-C(CH2) - 4-Tetrahydropy- CH2 CH2 CH3 CH3 CH3 CH4-C(CH2) - 4-Tetrahydropy- CH2 CH2 CH3 CH4-C(CH2) - 4-Tetrahydropy- CH2 CH2 CH3 CH4-C(CH2) - 4-Tetrahydropy- CH2 CH4-C(CH2) - 4-Tetrahydropy- CH2 CH4-C(CH2) - 4-Tetrahydropy- CH2 CH4-C(CH2) - 4-Tetrahydropy- CH2 CH4-C(CH2) - 4-Tetrahydropy- CH2 CH4-C(CH2) - 4-Tetrahydropy- CH4 CH4-C(CH2) - 4-Tetrahydropy- CH4 CH4-C(CH2) - 4-Tetrahydropy- CH4-C(CH2) - 4-	CH2-C(CH2)- 4-Piperidin-1-y1 CH2 CH2 CH2 CH3 CH2 CH3 CH3 CH4-C(CH2)- 4-Tetrahydropy- CH2 CH2 CH2 CH2 CH3 CH3 CH3 CH3 CH4 CH2 CH2 CH2 CH2 CH2 CH2 CH2 CH2 CH3 CH2 CH2 CH2 CH2 CH3 CH4 CH2 CH2 CH2 CH2 CH3 CH4 CH4 CH4 CH4 CH4 CH4 CH4 CH4 CH4 CH4	cidin-1-yl ahydropy- 1-yl
	4-Piperi	4-Piperi		4-Piperi	4-Piperidi 4-Tetrahyd ridin-1-yl	4-Piperidi 4-Tetrahyd ridin-1-yl 4-Tetrahyd ridin-1-yl	4-Piperidii 4-Tetrahyd ridin-1-yl ridin-1-yl 4-Tetrahyd ridin-1-yl	4-Piperidia 4-Tetrahyd ridin-1-yl 4-Tetrahyd ridin-1-yl 4-Tetrahyd ridin-1-yl 4-Tetrahyd ridin-1-yl	4-Piperidir 4-Tetrahydiridin-1-yl 4-Tetrahydiridin-1-yl 4-Tetrahydiridin-1-yl 4-Tetrahydiridin-1-yl 4-Tetrahydiridin-1-yl	4-Piperidia 4-Tetrahydi ridin-1-yl 4-Tetrahydi ridin-1-yl 4-Tetrahydi ridin-1-yl 4-Tetrahydi ridin-1-yl 4-Tetrahydi ridin-1-yl 4-Tetrahydi ridin-1-yl	4-Piperidia 4-Tetrahyd ridin-1-yl 4-Tetrahyd ridin-1-yl 4-Tetrahyd 4-Tetrahyd ridin-1-yl 4-Tetrahyd ridin-1-yl 4-Tetrahyd ridin-1-yl 4-Tetrahyd ridin-1-yl	CH ₂ -C(CH ₂)- 4-Piperidin-1- CH ₂ -C(CH ₂)- 4-Tetrahydropy
	-C(CH ₂)-	-с (сн ₂) -		-C(CH2)-	-C(CH ₂)C(CH ₂)-	CH2-C(CH2)- CH2-C(CH2)- CH2 CH2 CH2-C(CH2)- CH2-C(CH2)-	CH2-C(CH2)- CH2 CH2 CH2 CH2-C(CH2)- CH2 CH2 CH3-C(CH2)- CH3	CH2-C(CH2)- CH2-C(CH2)- CH2 CH2-C(CH2)- CH2 CH2-C(CH2)- CH3-C(CH2)- CH3-C(CH2)- CH3-C(CH2)-	-C(CH ₂) - -C(CH ₂) - -C(CH ₂) - -C(CH ₂) - -C(CH ₂) -	-C(CH ₂) - -C(CH ₂) -	-C(CH ₂) - -C(CH ₂) -	-C(CH ₂) - -C(CH ₂) -
R' A	GH2	GH2		ชีซี	ទីទី ទីទី	ទីទី ទីទី ទីទី	33 33 33 33 33	666666666666666666666666666666666666666	<u> </u>	2 2 2 2 2 2 2 2 2 2	GEN 1 GEN 1 <th< td=""><td>8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8</td></th<>	8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8
	/	_	ŀ	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>		<u> </u>	<u> </u>
K.	/		Ŀ	`	` `	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>		<u> </u>	_ _ _ _ _	
-14	,	_	,									
	Н	Ħ	×		×	H H	H H H	н н н	H H H H	н н н н	H H H H H H	* * * * * * * * *
.3 												
R1/R2 R3	Me H	Же	H H	-	Ме							
Nr.	521	522	523	Г	524							

													_	_
Ar	5-Tetralin	1-Naphthalin	2-OMe-1-Naphtha- lin	2-Pyrinidin	2-Chinolin	2-Me-Ph	2-ме, 3-ме-рп	5-retralin	2-Оме-1-Naphtha- lin	2-Pyrimidin	2-Chinolin	2-Me-Ph	2-ме, 3-ме-рh	S-Tetralin
В	CH2-C(CH2)- 4-Hompoipera- CH2 zin-1-yl	4-Homopipera- zin-1-yl	4-Homopipera- zin-1-yl	CH ₂ -C(CH ₂)- 4-Homopipera- CH ₂ zin-1-yl	CH_2 -C(CH ₂) - 4-Homopipera- CH ₂ zin-1-yl	CH ₂ -CH (OH) - 4-Piperazin-1-yl 2-Me-Ph CH ₂	CH ₂ -CH(OH) - 4-Piperazin-1-yl 2-Me, 3-Me-Ph CH ₂	CH ₂ -CH(OH)- 4-Piperazin-1-yl 5-Tetralin	CH ₂ -CH(OH)- 4-Piperidin-1-yl 2-OMe-1-Naphtha-CH ₂	CH ₂ -CH(OH) - 4-retrahydropyi- 2-Pyrimidin CH ₂ din-1-yl	4-Homopipera- zin-1-yl	C2-N(Me)-C2 4-Piperazin-1-y1 2-Me-Ph	C2-N(Me)-C2 4-Piperazin-1-y1 2-Me, 3-Me-Ph	CN(Me)-C. 4-Piperazin-1-v1 5-Tetralin
A	CH2-C(CH2)- CH2	CH2-C(CH2)- CH2	СН ₂ -С(СМ ₂)- СН ₂	СН2-С(СН2)- СН2	CH ₂ -C(CH ₂)- CH ₂	СН2~СН (ОН) - СН2	СН ₂ -СН (ОН) - СН ₂	СН ₂ -СН (ОН) - СН ₂	СН ₂ -СН (ОН) - СН ₂	СН ₂ -СН (ОН) -	Сн ₂ -Сн (он) - Сн ₂	C2-N(Me)-C2	C2-N(Me)-C2	C2-N(Me)-C3
R6 R7 A	/	/	,	,	,	,	,	`	,	/	,	/	/	/
R6	,	`		,	`	\		_	,	`	_	_		_
RS	,	,	,	,	_	,	,	,	,	,	,	/	,	_
R4 R5	Н	н	н	н	н	Н	н	н	н	н	н	н	H	Ξ
RJ	н	н	н	н	н	н	н	н	Н	Н	н	н	H	Ξ
R1/R2 R3	Мө	Me	ме	Ме	Же	Же	Же	Же	Ме	Ме	Ме	Me	Же	Жe
Nr	533	534	535	536	537	538	539	540	541	542	543	544	545	546

		i		
	ı			

4ũ

											_	_	_	_	
Ar	1-Naphthalin	2-Оме-1-Naphtha- lin	2-Pyrimidin	2-Chinolin	1-Naphthalin	2-Me, 3-Me-Ph	2-Pyrimidin	2-OMe-Naphthalin	5-Tetralin	1-Naphthalin	2-оме-Рћ	2-Pyrimidin	4-Piperazin-1-yl 2-OMe-Naphthalin	2-Me, 3-Me-Ph	2-Chinolin
В	C2-N(Me)-C2 4-Piperazin-1-yl 1-Naphthalin	C ₂ -N(Me)-C ₂ 4-Piperidin-1-yl 2-OMe-1-Naphtha-	C ₂ -N(Me)-C ₂ 4-Tetrahydropy- ridin-1-yl	C ₂ -N(Me)-C ₂ 4-Homopipera- zin-1-yl	CH ₂ -CH(CH ₃) 4-Piperazin-1-y1 -CH ₂	CH ₂ -CH(CH ₃) 4-Piperidin-1-yl 2-me, 3-me-Ph -CH ₂	4-Tetrahydropy- ridin-1-yl	4-Homopipera- zin-1-yl	4-Piperazin-1-yl 5-Tetralin	4-Piperazin-1-yl 1-Naphthalin	4-Piperazin-1-yl 2-OMe-Ph	4-Piperazin-1-yl 2-Pyrimidin	4-Piperazin-1-yl	4-Piperidin-1-yl 2-Ne,3-Me-Ph	4-Tetrahydropy- ridin-1-yl
A	C2-N(Me)-C2	C2-N(Me)-C2	C2-N(Me)-C2	C2-N(Me)-C2	CH2-CH (CH3) -CH2	CH ₂ -CH (CH ₃) -CH ₂	CH ₂ -CH (CH ₃) -CH ₂	СН2-СН (СН3) -СН2	C ₂	c ₂	C ₂	C ₂	C ₂	C ₂	c ₂
R7 A		,	_	\	\	,	/	_	_		_/	_/	_/	1	/
Re	_	/		\	/	,	/	/	,	/	_/	_/	1	1	/
R5	,	_	/	,	,	,	,			_	_	,	/	/	_
湿	Ŧ	н	H _	н	H	H	표	H	Œ	Ξ	三	Ξ	Ξ	프	×
R³	Ħ	H	H	H	Ŧ	н	н	н	5-Me	5-Me	5-Me	5-Me	5-же	5-Me	5-Me
R1/R2	Me	Me	Же	æ.	Me	Me	Ме	Ме	Же	Me	Ме	Me	Me	Me	Æ
Nr	547	548	549	550	551	552	553	554	555	556	557	829	655	260	561

5										94					عجيس			
5																		
10		—					E											
15	Ar	2-C1-Ph	5-Tetralin	1-Naphthalin	2-Pyrimidin	2-ме, Эме Рћ	2-OMe-Naphthalin	1-Naphthalin	1-Naphthalin									
25		4-Homopipera- zin-1-yl	4-Piperazin-l-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperidin-1-yl 2-Pyrimidin	4-Tetrahydropy- ridin-1-yl	4-Homopipera- zin-1-yl	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl 1-Naphthalin									
30	A	C ₂ 4	C ₃ 4	C ₃ 4	C ₃ 4	C ₃	C ₃ 2	C2 4	C2 4	C2 4	C ₂	C2 4	C2 4	C ₂	C ₂	C2 . 4	C ₂	C ₂
	5 R7	,	/	/	/	,	`	/	/	/	/	/	Н	Me	/	//		\
35	R ⁵ R ⁶	/	/ /	/ /	/	/	/ /	/	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/	/ /	/ /	,	<i>,</i>
40	R4	н	н	н	н	н	н	11	н	H	н	H	н	н	н	н	н	×
45	R³	5-ме	5-Me	5-ие .	5-же	5-Ие	5-же	5-OH	6-оме	4-F	6-оме	4-CP3	6-CO2R7	6-CO2R7	4-CN	4(-C2-Ph)	4[-C4- (4-C1)-Ph]	4[-C ₂ -(2- OMe) Ph]
	R1/R2	Ие	Me	Ме	Ме	Же	Ме	Ме	Ме	Me	Ме	Же	Же	Же	Ме	Ме	Ме	Ме
50	Nr	295	263	564	265	995	267	268	269	570	571	572		574	575	978	277	578

Nr	R1/R2 R3		74	25	78 18	R.7	A	В	Ar	
579	Же	4[C ₂ -(3- CF ₃)Ph}	Ħ	,	\	\	ر2	4-Piperazin-1-yl 1-Naphthalin	1-Naphthalin	
580	Же	4 [C2- (2-Me) Ph]	æ	,	\	\	ر2	4-Piperazin-1-yl 1-Naphthalin	l-Naphthalin	
581	Же	4 [C ₂ -(2- NH ₂) Ph.]	Ħ	,	\	_	C ₂	4-Piperazin-1-yl 1-Naphthalin	1-Naphthalin	
582	Me	4 [C2-(4- NO ₂) Ph]	н		_	_	c ₂	4-Piperazin-1-yl 1-Naphthalin	1-Naphthalin	
583	Me	4 [C ₂ -(4- OH) Ph]	H	,		_	C ₂	4-Piperazin-1-yl 1-Naphthalin	1-Naphthalin	
584	Же	6-NR5R6	н	Me	Ħ	<u> </u>	C ₂	4-Piperazin-1-yl 1-Naphthalin	1-Naphthalin	
585	Me	6-NR5R6	Н	CO Me	Ξ	\	C ₂	4-Piperazin-1-yl 1-Naphthalin	1-Naphthalin	
586	Ме	6-trs-r6	н	ಯ್ಮಾಗ	н	/	c ₂	4-Piperazin-1-yl 1-Naphthalin	1-Naphthalin	
587	Me	6-NR5R6	н	H	н	\	C ₂	4-Piperazin-1-yl 1-Naphthalin	1-Naphthalin	
288	Жe	6-NR5R6	н	Piperazin	.5	\	C ₂	4-Piperazin-1-y1 1-Naphthalin	1-Naphthalin	
589	Жe	6-NR5R6	Н	Me	н	_	c ₃	4-Piperidin-1-yl 5-Tetralin	5-Tetralin	
290	Me	6-NR5R6	Н	ua oo	н	/	c_3	4-Piperidin-1-yl 5-Tetralin	5-Tetralin	
591	Же	6-NR5R6	н	CO Me	н	/	C ₃	4-Piperidin-1-y1 5-Tetralin	5-Tetralin	
592	Me	6-NR5R6	H		_		c ₃	4-Piperidin-1-y1 5-Tetralin	5-Tetralin	
593	Же	6-Pyrrol	H	/	_	_	c ₃	4-Piperidin-1-yl 5-Tetralin	5-Tetralin	
594	EC	н	н	/		/	C ₂	4-Piperazin-1-yl 2-OMe-Ph	2-0Me-Ph	
595	Et	н	н		_	_	C ₂	4-Piperazin-1-y1 2-Pyrimidin	2-Pyrimidin	

	i	
Ar	4-Piperazin-1-yl 2-OMe-1-Naphtha- lin	2-Me, 3-Me-Ph
В	4-Piperazin-1-yl	4-Piperazin-1-yl 2-Me, 3-Me-Ph
A	C ₂	C ₂
R7	/	
R6 R7	_	/
R5	,	,
24	Ħ	н
RJ	н	Н
R1/R2 R3	Et.	Et
Nr.	596	597

Diese Verbindungen eignen sich für die Behandlung von zentralnervös bedingten Gemütsstörungen wie saisonale affektive
Störungen und Dysthymie. Dazu gehören auch Angstzustände wie
5 generalisierte Angst, Panikanfälle, Soziophobie, Zwangsneurosen
und post-traumatische Stress-Symptome, Gedächtnisstörungen einschließlich Demenz, Amnesien und altersbedingter Gedächtnisschwund sowie psychogene Eßstörungen wie Anorexia nervosa und
Bulimia nervosa.

10

15

20

25

30

35

40

45

10

Es wurde nun gefunden, daß sich Verbindungen der Formel I

$$\begin{array}{c}
N - A - B - Ar \\
\end{array} (1)$$

15

worin

- A für verzweigtes oder unverzweigtes (C_{1-10}) -Alkylen oder gerad-20 kettiges oder verzweigtes (C_{2-10}) -Alkylen steht, das wenigstens eine Gruppe Z umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR®, Cyclopropyl, CO₂, CHOH, einer Doppel- oder einer DreifaChbindung,
- 25 B für 4-Piperidin, 4-Tetrahydro-1,2,3.6 pyridin, 4-Piperazin oder die entsprechenden um eine Methylengruppe vergrößerten Ringverbindungen steht, wobei die Verknüpfung zu A über ein N-Atom von B erfolgt und
- 30 Ar für Phenyl, das gegebenenfalls durch (C₁₋₆) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, O-(C₁₋₆)-Alkyl verzweigt oder unverzweigt, OH, F, Cl, Br, I, Trifluormethyl, NR²₂, CO₂R², Cyano oder Phenyl substituiert ist, Tetralin, Indan, höherkondensierte Aromaten wie Naphthalin, das gegebenenfalls durch (C₁₋₄) Alkyl oder O(C₁₋₄) Alkyl substituiert ist, Anthracen oder 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen mit 1 bis 2 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter O und N, die noch mit weiteren aromatischen Resten anelliert sein können.

40
$$N = \text{für } X \longrightarrow N = \text{oder } R^3 \longrightarrow R^2 \text{ steht,}$$

$$R^4 \longrightarrow SO_2 \longrightarrow N$$

45

55

5	einer der beiden Reste X, Y für CH_2 und der andere für NR^9 steht,
	R^1,R^2 unabhängig voneinander für C_1 - C_6 -Alkyl stehen,
10	R ³ ,R ⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C ₁₋₆) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, OH, O-(C ₁₋₆)-Alkyl verzweigt oder unverzweigt, F, Cl, Br, I, Trifluormethyl, NR ⁵ R ⁶ , CO ₂ R ⁷ , Nitro, Cyano, Pyrrol, für einen Phenylalkyl C ₁ -C ₄ Rest, der
15	the second of the second secon
1 20	zweigt oder unverzweigt, COPh, CO ₂ tBu, CO-(C ₁₋₄)-Alkyl oder
	R^7 für Wasserstoff und (C_{1-6}) Alkyl verzweigt oder unverzweigt steht,
2 25	R^8 für Wasserstoff und C_1 - C_4 Alkyl steht,
2 30	R ⁹ für Wasserstoff, (C ₁₋₆) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, CO-(C ₁₋₄)-Alkyl, CO ₂ tBu, CO-Aryl und einen Phenylalkyl- C ₁ -C ₄ -Rest. der seinerseits am Aromaten durch F, Cl, Br, I, C ₁ -C ₄ Alkyl, C ₁ -C ₄ Alkoxy, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Cyano oder Nitro substituiert sein kann, steht,
	sowie deren Salze,
3 35	zur Herstellung von Medikamenten zur Prophylaxe und Therapie von Neurodegeneration, Hirntrauma und zerebraler Ischämie, insbesondere Schlaganfall, bzw. den durch diese Krankheiten hervorgerufenen Folgeerkrankungen, eignen.
40	Eine erfindungsgemäße Verwendung betrifft auch die Neuro- protektion.
45	Die Herstellung dieser Pyrimidin-Derivate ist in den eingangs 10 erwähnten Patentschriften beschrieben.
•	Die Herrichtung als Medikament erfolgt mit einer Verbindung der Pormel I oder deren pharmakologisch verträglichen Säureadditions salz als Wirkstoff zusammen mit üblichen Träger- und Verdünnungs
50	55 mitteln.

WO 00/41697 PCT/EP99/10275

5	Die erfindungsgemäßen Verwendung kann in üblicher Weise oral oder parenteral, intravenös oder intramuskulär erfolgen.
10	Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten 5 sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 1 und 100 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und zwischen 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.
15	10 Die Medikamente können in gebräuchlichen galenischen Appli- kationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werder
20	in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit 15 den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließreguliermitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantier
25	und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et. al: 20 Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 1 bis 99 Gew%.
30	25
35	30

Claims

Patentanspruch

1. Verwendung von Verbindungen der Formel I

10

10 worin

15

20

25

30

können,

15

A für verzweigtes oder unverzweigtes (C₁₋₁₀)-Alkylen oder geradkettiges oder verzweigtes (C₂₋₁₀)-Alkylen steht, das wenigstens eine Gruppe Z umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR³, Cyclopropyl, CO₂, CHOH, einer Doppel- oder einer Dreifachbindung.

20

B für 4-Piperidin, 4-Tetrahydro-1,2,3,6 pyridin,
4-Piperazin oder die entsprechenden um eine Methylengruppe vergrößerten Ringverbindungen steht, wobei die
Verknüpfung zu A über ein N-Atom von B erfolgt und

25

Ar für Phenyl, das gegebenenfalls durch (C₁₋₆) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, O-(C₁₋₆)-Alkyl verzweigt oder unverzweigt. OH. F. Cl. Br. I. Trifluormethyl, NR²₂, CO₂R², Cyano oder Phenyl substituiert ist, Tetralin, Indan, höherkondensierte Aromaten wie Naphthalin, das gegebenenfalls durch (C₁₋₄) Alkyl oder O(C₁₋₄) Alkyl substituiert ist, Anthracen oder 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen mit 1 bis 2 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter O und N, die noch mit weiteren aromatischen Resten anelliert sein

30

35

35 N— für $\stackrel{X}{\stackrel{Y}{=}} \stackrel{N}{\stackrel{N}{=}}$ oder $\stackrel{R^3}{\stackrel{R^1}{=}} \stackrel{R^1}{\stackrel{R^2}{=}}$ steht

45

50

55

40

einer der beiden Reste X, Y für CH_2 und der andere für NR^9 steht,

R1, R2 unabhängig voneinander für C1-C6-Alkyl stehen,

45

10	5	R3,R4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C ₁₋₆) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, OH, O-(C ₁₋₆)-Alkyl verzweigt oder unverzweigt, F, Cl, Br, I, Trifluormethyl, NR ⁵ R ⁶ , CO ₂ R ⁷ , Nitro, Cyano, Pyrrol, für einen Phenylalkyl C ₁ -C ₄ Rest, der seinerseits am Aromaten durch F. Cl, Br, I, C ₁ -C ₄ Alkyl, C ₁ -C ₄ Alkoxy, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Cyano oder Nitro substituiert sein kann, stehen,
15	10	R ⁵ , R ⁶ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C ₁₋₆) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, COPh, CO ₂ tBu, CO-(C ₁₋₆)-Alkyl oder zusammen für einen 5- oder 6-gliedrigen Ring, der gegebenenfalls ein zweites N enthält (z. B. Piperazin) stehen,
20	15	$R^7 \mbox{f\"{u}r} \mbox{ Wasserstoff und } (C_{1-6}) \mbox{ Alkyl verzweigt oder unverzweigt steht,}$
		R ⁸ für Wasserstoff und C ₁ -C ₄ Alkyl steht,
25	20	für Wasserstoff, (C ₁₋₆) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, CO-(C ₁₋₄)-Alkyl, CO ₂ tBu, CO-Aryl und einen Phenylalkyl-C ₁ -C ₄ -Rest, der seinerseits am Aromaten durch F, Cl. Br, I, C ₁ -C ₄ Alkyl, C ₁ -C ₄ Alkoxy, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Cyano oder Nitro substituiert sein kann, steht,
	25	sowie deren Salze mit pharmakologisch verträglichen Säuren
30		zur Herstellung von Medikamenten zur Prophylaxe und Therapie von zerebraler Ischämie und Schlaganfall.
35	30	
40	35	
45	40	
50	45	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter mai Application No PCT/EP 99/10275

A CLASSII IPC 7	A61K31/519 A61K31/428 A61K31 A61K31/551 A61P9/10	/454 A61K31/4439 A6	1K31/496
According to	International Patent Classification (IPC) or to both national class	Scation and IPC	
8. FELDS			
Minimum do IPC 7	our witation searched (oleselfication system followed by cleesfic A61K	ation symbols)	
Documentati	ion searched other than minimum documentation to the extent the	t such documents are included. In the Sald	n enerched
Electronic di	sta base consulted during the international search (name of data	base and, where precided, search being u	sed)
C. DOCUME	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Calegory *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the	relevant passages	Relevant to claim No.
Υ	EP 0 360 077 A (TROPONWERKE GMBI 28 March 1990 (1990-03-28) abstract page 2, line 1 -page 3, line 54 examples		1
Y	BIELENBERG, G. W. ET AL: "5-HydroxytryptaminelA agonists therapeutic principle for stroke treatment" STROKE (DALLAS) (1990), 21(12, 5 IV-161-IV-163, XP000911082 the whole document	•	1
		-/	
X Furth	er documents are listed in the continuation of $\delta\omega cC$.	Patent family members are ite	ted in annex.
"A" documer conside "E" earlier d filing de "L" documer which is castion "O" documer other in "P" documer	nt which may throw doubts on priority claim(s) or a cited to establish the publication date of another or other special reason (as apportised) nt reterring to an onal desciourre, use, exhibition or	T' later document published after the or priority date and not in conflict case to understand the principle or invention. "X" document of particular relevance; it cannot be considered novel or our invention as inventive step when the agency be considered to involve as document is combined with one or mests, such combination being ob in the act. "A" document member of the same pate	with the application but t theory underlying the ne claimed invention not be considered to t document is taken slone he claimed invention in inventive step when the more other such docu- vious to a person skilled
	octual completion of the intermetional search I May 2000	Date of mailing of the international 14/06/2000	eserch repart
	teling address of the IBA European Patent Office, P.B. 5818 Patendaen 2 NL = 2220 HV Rijserit Tel. (+31-70) 340-3240, Tx. 31 851 epo nl. Fac. (-31-70) 340-3240, Tx. 31 851 epo nl.	Authorized officer Hoff, P	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inten end Application No PCT/EP 99/10275

C (Cambrell	MION) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
•	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	WO 99 20616 A (BACH ALFRED ;BASF AG (DE); DULLWEBER UTA (DE); WICKE KARSTEN (DE);) 29 April 1999 (1999-04-29) cited in the application the whole document	1
P,A	WO 99 21857 A (BACH ALFRED ;BASF AG (DE); DULLWEBER UTA (DE); WICKE KARSTEN (DE);) 6 May 1999 (1999-05-06) cited in the application the whole document	1
A .	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US IMUDA, JUNICHI ET AL: "Preparation of heterocyclic compounds as psychotropic agents" retrieved from STN Database accession no. 117:48598 XP002139262 abstract & JP 04 054181 A (MITSUI SEKIYU KAGAKU KOGYO K. K., JAPAN;MITSUI SEIYAKU KOGYO K. K.) 21 February 1992 (1992-02-21)	1
A	DE 36 20 643 A (SANDOZ AG) 22 January 1987 (1987-01-22) the whole document	1
A	F CLAUDI ET AL: "3-'2-(4-Fluorobenzoyl)piperidin-1-yl!ethy 11-5,6,7,8-tetrahydro-4(3H)- quinazolinones: serotonin 5-HT2A receptor antagonists endowed with potent central action" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY.CHIMICA THERAPEUTICA,FR,EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS. vol. 32, no. 7/08, 1 January 1997 (1997-01-01), pages 651-659, XP002095654 ISSN: 0223-5234 the whole document	1 .
٠		

Face DCT (B.A. 7) In (continue tion of account about () into 100

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

anionsation on petent femily members

PCT/EP 99/10275

Patent document cited in eserch repo	at .	Publication date		Patent family member(#)	Publication date
EP 0360077	A	28-03-1990	DE	3831888 A	29-03-199
		•	AT	91623 T	15-08-199
			AU	619895 B	06-02-199
			AU	4145689 A	29-03-1990
			CA	1331139 A	02-08-1994
			DE	58904960 D	26-08-199
			DK	461689 A	21-03-1990
			ES	2058426 T	01-11-199
			FI	894404 A	21-03-1996
			HŪ	52699 A,B	28-08-1990
			ΪĒ	62697 B	22-02-199
			ΙĻ	91660 A	18-08-1993
			JP	2121935 A	09-05-1990
			JP	2669507 B	29-10-1997
			KR	135307 B	23-04-1998
			KR	149275 B	15-10-1998
			KR	146486 B	17-08-1998
			KR	149274 B	15-10 - 1998 03-12-1998
			PH US	26920 A 4988700 A	29-01-199
			US	5070102 A	03-12-1991
			ÜŠ	5155128 A	13-10-1992
			ÜŠ	5200410 A	06-04-1993
WO 9920616	A	29-04-1999	DE	19746612 A	29-04-1999
			AU	1149799 A	10-05-1999
			HR	980555 A	31-08-1999
WO 9921857	A	06-05-1999	DE	19747063 A	29-04-1999
			AU	9748498 A	17-05-1999
			HR	980554 A	31-08-1999
JP 4054181	A	21-02-1992	NONE		
DE 3620643	A	22-01-1987	AU	5894086 A	24-12-1986
			BÉ	904945 A	18-12-1986
			ĊĤ	668426 A	30-12-1988
			ĎK	292986 A	23-12-1986
			ES	556363 D	01-04-1988
			ES	8802154 A	16-06-1988
			ES	557723 D	16-03-1988
			ES	8802045 A	01-06-1988
			FI	862644 A	23-12-1986
			FR	2587342 A	20-03-1987
			GB	2177395 A,B	21-01-1987
			GR	861601 A	20-10-1986
			HU	43600 A	30-11-1987
			IT	1203806 B	23-02-1989
			LU	86487 A	13-01-1987
			NL	8601494 A	16-01-1987
			PH	23389 A	26-07-1989
		•	SE	8602723 A	23-12-1986
			US	4892879 A	09-01-1990
			US	4737500 A	12-04-1989

Form PCT/(SA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter males Aktonzolchen
PCT/EP 99/10275

A KLASSIF IPK 7	DERUNG DES ANNEL DUNGSOEGENSTANDES A61K31/519 A61K31/428 A61K31/4 A61K31/551 A61P9/10	154 A61K31/4439 A61	K31/496
	ernstronalen Pateraldassällikation (IPK) oder nach der nationalen Kla	selfication und der IPK	
	CNIERTE GEBIETE er Mindsstprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbo		
IPK 7	A61K		
Recherchiert	a aber nicht zum Mindestprüftstoff gehörende Veröffentlichungen, so	owell diese trase die nacherchlenen Gebie	te falleri
Während der	Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbenk (N	ame der Datenbank und evil, vorwendet	- Buohbegtifis)
C. ALS WES	SENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Katagorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angeb	e der in Betracht kommenden Tolle	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 360 077 A (TROPONWERKE GMBH 28. März 1990 (1990-03-28) Zusammenfassung Seite 2, Zeile 1 -Seite 3, Zeile Ansprüche; Beispiele		1
Y	BIELENBERG, G. W. ET AL: "5-HydroxytryptaminelA agonists. therapeutic principle for stroke treatment" STROKE (DALLAS) (1990), 21(12, SU IV-161-IV-163, XP000911082 das ganze Dokument		1
	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	-/	
	ors Veröffentlichungen eind der Fortsetzung von Feld C zu hmen	X Sishe Anhang Petentfamilie	
"Besonders "A' Veröften aber ni "E" Eiterse II Anmeld Anmeld anders eoil ods ausgei "O' Veröften eine Be "P" Veröften	Katagorian von angegebenen Veröffentlichungen: tüchung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, cht als besondere bedeutzern anzüsseher ist besondere bedeutzern anzüsseher ist bedeut veröffentlicht worden ist tichung, die gesignet ist, einen Prioritäteanspruch zweifelhalt er- in zu lessen, oder durch die das Veröffentlichungsdeitum einer in die see sinen anderen besonderen Gerund engegeben ist (wie erd is aus einem anderen besonderen Gerund engegeben ist (wie	kann nicht als ein ermosenscher in werden, wenn die Veröffenflichung in Veröffenflichungen dieser Katagoria diese Verbindung für einen Fachmar "å" Veröffentlichung, die Mitglied demeib	int worden ist und mit der ur zum Versändnis des der es oder der ihr zugrundelegenden eutung; die beenspruchte Ertindung nichtung nicht els neu oder auf rachtet werden bezuchte Ertindung gical beruhent bezuchtet ist einer oder mehreren enderen in Verbindung gebrecht wird und in nehollegend ist en Patennfamilie let
	bschlusses der Internationalen Recherche Ma1 2000	Absondedizium des Internationalen F	Techerchenberichts
	cetanechrift der Internetionalen Recherchenbehörde Europäisches Petentamt, P.B. 5818 Petentiaen 2 N. – 2230 HV Filjmett Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo ni, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevolimächtigter Bediensleter Hoff, P	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 99/10275

Y WO 99 20616 A (BACH ALFRED ; BASF AG (DE); DULLWEBER UTA (DE); WICKE KARSTEN (DE);) 29. April 1999 (1999-04-29) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	`	ung) ALE WESENTLICH ANGESENENE UNTERLAGEN	Tale IR-Assessment
DULLWEBER UTA (DE); WICKE KARSTEN (DE); 29. April 1999 (1999-04-29) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument WO 99 21857 A (BACH ALFRED ;BASF AG (DE); DULLWEBER UTA (DE); WICKE KARSTEN (DE);) 6. Nai 1999 (1999-05-06) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US IMUDA, JUNICHI ET AL: "Preparation of heterocyclic compounds as psychotropic agents" retrieved from STN Database accession no. 117:48598 XPO02139262 Zusammenfassung å JP 04 054181 A (MITSUI SEKIYU KAGAKU KOGYO K. K., JAPAN;MITSUI SEIYAKU KOGYO K. K.) 21. Februar 1992 (1992-02-21) DE 36 20 643 A (SANDOZ AG) 22. Januar 1987 (1987-01-22) das ganze Dokument F CLAUDI ET AL: "3-'2-(4-Fluorobenzoyl)piperidin-1-yllethy 1!-5,6,7,8-tetrahydro-4(3H)- quinazolinones: serotonin 5-HT2A receptor antagonists endowed with potent central action" EUROFEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. CHIMICA THERAPEUTICA, FR, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, Bd. 32, Nr. 7/08, 1. Januar 1997 (1997-01-01), Seiten 651-659, XP002095654 ISSN: 0223-5234	agarie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angebe der in Betracht kom:	mendan Telle Bett, Anspruch Nr.
DULLWEBER UTA (DE); WICKE KARSTEN (DE); 6. Mai 1999 (1999-05-06) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US IMUDA, JUNICHI ET AL: "Preparation of heterocyclic compounds as psychotropic agents" retrieved from STN Database accession no. 117:48598 XP002139262 Zusammenfassung å JP 04 054181 A (MITSUI SEKIYU KAGAKU KOGYO K. K., JAPAN;MITSUI SEIYAKU KOGYO K. K.) 21. Februar 1992 (1992-02-21) DE 36 20 643 A (SANDOZ AG) 22. Januar 1987 (1987-01-22) das ganze Dokument F CLAUDI ET AL: "3-'2-(4-Fluorobenzoyl)piperidin-1-yliethy 1!-5,6,7,8-tetrahydro-4(3H)- quinazolinones: serotonin 5-HT2A receptor antagonists endowed with potent central action" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY.CHIMICA THERAPEUTICA,FR,EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, Bd. 32, Nr. 7/08, 1. Januar 1997 (1997-01-01), Seiten 651-659, XP002095654 ISSN: 0223-5234	,Υ	DULLWEBER UTA (DE); WICKE KARSTEN (DE);) 29. April 1999 (1999-04-29) in der Anmeldung erwähnt	1
CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US IMUDA, JUNICHI ET AL: "Preparation of heterocyclic compounds as psychotropic agents" retrieved from STN Database accession no. 117:48598 XP002139262 Zusammenfassung å JP 04 054181 A (MITSUI SEKIYU KAGAKU KOGYO K. K., JAPAN;MITSUI SEIYAKU KOGYO K. K.) 21. Februar 1992 (1992-02-21) DE 36 20 643 A (SANDOZ AG) 22. Januar 1987 (1987-01-22) das ganze Dokument F CLAUDI ET AL: "3-'2-(4-Fluorobenzoyl)piperidin-1-yliethy 1!-5,6,7,8-tetrahydro-4(3H)- quinazolinones: serotonin 5-HT2A receptor antagonists endowed with potent central action" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY.CHIMICA THERAPEUTICA,FR,EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, Bd. 32, Nr. 7/08, 1. Januar 1997 (1997-01-01), Seiten 651-659, XP002095654 ISSN: 0223-5234	۸,	DULLWEBER UTA (DE); WICKE KARSTEN (DE);) 6. Mai 1999 (1999-05-06) in der Anmeldung erwähnt	1
22. Januar 1987 (1987-01-22) das ganze Dokument F CLAUDI ET AL: "3-'2-(4-Fluorobenzoyl)piperidin-1-yliethy 1!-5,6,7,8-tetrahydro-4(3H)— quinazolinones: serotonin 5-HT2A receptor antagonists endowed with potent central action" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY.CHIMICA THERAPEUTICA,FR.EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, Bd. 32, Nr. 7/08, 1. Januar 1997 (1997-01-01), Seiten 651-659, XPO02095654 ISSN: 0223-5234		CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US IMUDA, JUNICHI ET AL: "Preparation of heterocyclic compounds as psychotropic agents" retrieved from STN Database accession no. 117:48598 XP002139262 Zusammenfassung & JP 04 054181 A (MITSUI SEKIYU KAGAKU KOGYO K. K., JAPAN; MITSUI SEIYAKU KOGYO K.	1
"3-'2-(4-Fluorobenzoyl)piperidin-l-yllethy 1!-5,6,7,8-tetrahydro-4(3H)- quinazolinones: serotonin 5-HT2A receptor antagonists endowed with potent central action" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY.CHIMICA THERAPEUTICA,FR,EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, Bd. 32, Nr. 7/08, 1. Januar 1997 (1997-01-01), Seiten 651-659, XP002095654 ISSN: 0223-5234		22. Januar 1987 (1987-01-22)	1
		"3-'2-(4-Fluorobenzoyl)piperidin-1-yllethy 1!-5,6,7,8-tetrahydro-4(3H)-quinazolinones: serotonin 5-HT2A receptor antagonists endowed with potent central action" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY.CHIMICA THERAPEUTICA,FR.EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, Bd. 32, Nr. 7/08, 1. Januar 1997 (1997-01-01), Seiten 651-659, XP002095654 ISSN: 0223-5234	1

Porticular PCT/ISA/210 (Formattung von Blatt 2) (Jul 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angeben zu Veröffemfichungen, die zur seiben Petentlamilie gehören

ranz Acies Alternation PCT/EP 99/10275

im Recherchenberich priühnes Patentidokun	t nent	Datum der Veröffentlichung	Mit Po	mantaiuge died(et) det	Detum der VerötlenBichung
EP 0360077	A	28-03-1990	DE	3831888 A	29-03-1990
			AT	91623 T	15-08-1993
			AU	619895 B	06-02-1992
			UΑ	4145689 A	29-03-1990
			CA	1331139 A	02-08-1994
			DE	589 0 4960 D	26-08-1993
			DK	461689 A	21-03-1990
			ES	2058426 T	01-11-1994
			ĒΪ	894404 A	21-03-1990
			HÜ	52699 A.B	28-08-1990
			ÏĒ	62697 B	22-02-1995
			iĽ	91660 A	18-08-1993
		٠,	JP	2121935 A	09-05-1990
			JP	2669507 B	29-10-1997
				F44224.	23-04-1998
			KR		15-10-1998
			KR	149275 B	17-08-1998
			KR	146486 B	
			KR	149274 B	15-10-1998
			PH	26920 A	03-12-1992
			US	4988700 A	29-01-1991
			US	5070102 A	03-12-1991
			US	5155128 A	13-10-1992
			US	5200410 A	06-04-1993
WO 9920616		29-04-1999	DE	19746612 A	29-04-1999
MO 3320010	,,		AU	1149799 A	10-05-1999
			HR	980555 A	31-08-1999
NO 9921857	Α	06-05-1999	DE	19747063 A	29-04-1999
NO 3721037	••	•• ••	AÚ	9748498 A	17-05-1999
			HR	980554 A	31-08-1999
JP 4054181	A	21-02-1992	KEIN	Ε	
DE 3620643	A	22-01-1987	AU	5894086 A	24-12-1986
54 0020 0 (5			BE	904945 A	18-12-1986
			CH	668426 A	30-12-1988
			DK	292986 A	23-12-1986
			ES	556363 D	01-04-1988
			EŠ	8802154 A	1 6- 06-1988
			ĒŠ	557723 D	16-03-1988
			ĒŜ	8802045 A	01-06-1988
			FI	862644 A	23-12-1986
			FŘ	2587342 A	20-03-1987
			GB	2177395 A.B	21-01-1987
			GR	861601 A	20-10-1986
				43600 A	30-11-198
			ĦŪ		23-02-1989
			IT	1203806 B	
			נט	86487 A	13-01-198
			NL	8601494 A	16-01-198
			PH	23389 A	26-07-1989
			SE	8602723 A	23-12-198
			US	4892879 A	09-01-199
			US	4737500 A	12-04-198

Formbles PCT/6A/210 (Anhang Pasendernilla)(Auf 1992)